



Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets

Veröffentlichungsnummer: **0 374 808
A2**

EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

Anmeldenummer: 89123412.2

Anmeldetag: 18.12.89

Int. Cl.⁵: **C07D 473/06, C07D 473/08,
A61K 31/52, A61K 31/505,
//C07D239/46**

Priorität: 22.12.88 DE 3843117

Veröffentlichungstag der Anmeldung:
27.06.90 Patentblatt 90/26

Benannte Vertragsstaaten:
AT BE CH DE ES FR GB GR IT LI LU NL SE

Anmelder: **BOEHRINGER INGELHEIM KG**

D-6507 Ingelheim am Rhein(DE)
BE CH DE ES FR GR IT LI LU NL SE AT

Anmelder: **BOEHRINGER INGELHEIM
INTERNATIONAL G.M.B.H.**

D-6507 Ingelheim am Rhein(DE)
GB

Erfinder: Kufner-Mühl, Ulrike, Dr.
Am Rübenacker 5
D-6500 Mainz(DE)
Erfinder: Weber, Karl-Heinz, Dr.
Kaiser-Karl-Strasse 11
D-6535 Gau-Algesheim(DE)
Erfinder: Walther, Gerhard, Dr.
Pfarrer-Heberer-Strasse 37
D-6530 Bingen(DE)
Erfinder: Stransky, Werner, Dr.
Im Hippel 24
D-6535 Gau-Algesheim(DE)
Erfinder: Ensinger, Helmut, Dr.
Magdeburger Strasse 54
D-6507 Ingelheim am Rhein(DE)
Erfinder: Schingnitz, Günter, Dr.
Unter den Gärten 10
D-6550 Bad Kreuznach(DE)
Erfinder: Kuhn, Franz Josef, Dr.
Beethovenstrasse 11
D-6535 Gau-Algesheim(DE)
Erfinder: Lehr, Erich, Dr.
In der Toffel 5
D-6531 Waldaigesheim(DE)

EP 0 374 808 A2

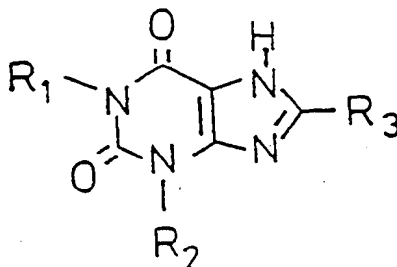
Neue Xanthinderivate mit Adenosin-antagonistischer Wirkung.

Die Erfindung betrifft neue Xanthinderivate der allgemeinen Formel I, Verfahren zu ihrer Herstellung sowie ihre Verwendung als Arzneimittel.

Neue Xanthinderivate mit Adenosin -antagonistischer Wirkung

Die Erfindung betrifft neue Xanthinderivate, Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung als Arzneimittel.

Die neuen Xanthine besitzen die Struktur der allgemeinen Formel I



15 worin

R₁ eine Alkylgruppe mit 1 bis 6 - bevorzugt 1 bis 4 - Kohlenstoffatomen, eine Alkenylgruppe mit 3 oder 4 Kohlenstoffatomen; eine Alkynylgruppe mit 3 oder 4 Kohlenstoffatomen;

R₂ eine Alkenylgruppe mit 3 oder 4 Kohlenstoffatomen, eine Alkylgruppe mit 1 bis 6 -bevorzugt 1 bis 4 - Kohlenstoffatomen, eine gegebenenfalls substituierte Benzylgruppe, eine Alkynylgruppe mit 3 oder 4 Kohlenstoffatomen;

R₃ einen C-verknüpften gesättigten oder ungesättigten fünf-, sechs- oder siebengliedrigen heterocyclischen Ring, der ein oder mehrere Heteroatome ausgewählt aus der Gruppe Sauerstoff oder Schwefel enthält und gegebenenfalls einen der folgenden Reste tragen kann,

C₁ bis C₆ - bevorzugt C₁ bis C₄ - Alkyl, =O, -CHO, -CH₂OR₄, -CH₂OR₇, COOR₄, CONR₅R₆, wobei ein Furan- oder Thiophenrest auch einen der Reste

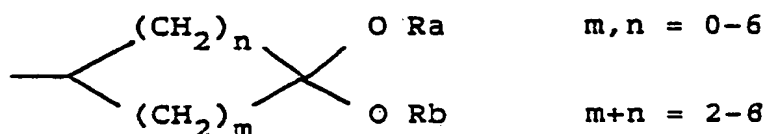
-CH=CH-CONR₅R₆, -CH=C (COOR₄)₂ (R₄ gleich oder verschieden), -CH=C (COOR₄) (CONR₅R₆), -CH=C (COOR₄) (CH₂OR₄) (R₄ gleich oder verschieden), -CH=C (COOR₄) (CH₂OR₇), -CH=C (CH₂OR₄)₂, -CH=C (CH₂OR₇)₂, -CH=C (CONR₅R₆)CH₂OR₄, -CH=C (CONR₅R₆)CH₂OR₇ oder Nitro und der Tetrahydrofuranrest auch einen Rest -(CH₂)₂-CONR₅R₆ tragen kann;

R₃ ein C₄ bis C₈ Cycloalkan, das durch C₂ bis C₄ Alkenyl substituiert sein kann,

R₃ ein C₄ bis C₈ - bevorzugt C₅ und C₆ -Cycloalkanon oder ein C₄ bis C₈ - bevorzugt C₅ und C₆ -Cycloalkanol, die in α-Position durch C₂ bis C₆ - bevorzugt C₂ bis C₄ -Alkenyl, C₂ bis C₆ - bevorzugt C₂ bis C₄ - Alkynyl, gegebenenfalls substituiertes Benzyl, CH₂OR₄, CH₂COOR₇, (CH₂)₂CN substituiert sein können,

R₃ ein C₃ bis C₈ bevorzugt - C₅ oder C₆ -Cycloalkan, das gegebenenfalls durch C₁ bis C₆ - bevorzugt C₁ bis C₄ - Alkyl, =CH₂, = N-NH-Aryl, bevorzugt = N-NH-Phenyl, wobei der Aryl bzw. Phenylrest substituiert sein kann, =N-NH-C₁ bis C₆ - Alkyl, =NOH, - OCONH-Aryl, bevorzugt -OCONH-Phenyl, wobei der Aryl bzw. Phenylest substituiert sein kann, OCONH-C₁ - C₆-Alkyl, -OR₄, -OR₇, -(CH₂)₁-COOR₄, -(CH₂)₁-NR₄R₄ (R₄ gleich oder verschieden), -(CH₂)₁-CONR₅R₆, -(CH₂)₁-OR₄, -(CH₂)₁-OR₇, wobei 1 eine der Zahlen 0, 1, 2, 3 oder 4 bedeutet, oder einen Rest =CAH - wobei A die Bedeutung von COOR₄, CN, CONR₅R₆, CH=CH-COOR₄, CH=CH-CONR₅R₆, CH₂OR₄ oder CH₂OR₇ aufweisen kann - substituiert ist, oder das Cycloalkan durch C₁ bis C₆, bevorzugt C₁ bis C₄ Alkyl, Vinyl, Allyl, gegebenenfalls substituiertes Phenyl, gegebenenfalls substituiertes C₁ -C₄-Alkylphenyl, substituiert ist und als zweiten Substituenten eine Hydroxylgruppe in geminaler Position zum ersten Substituenten trägt;

R₃ bildet zusammen mit dem Cycloalkan ein Ketal der allgemeinen Formel

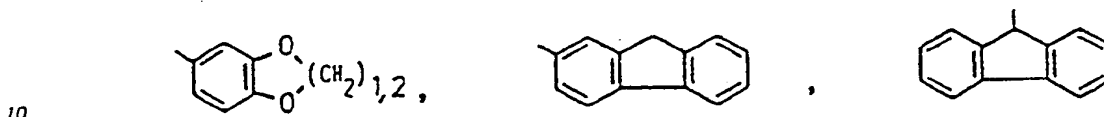


worin

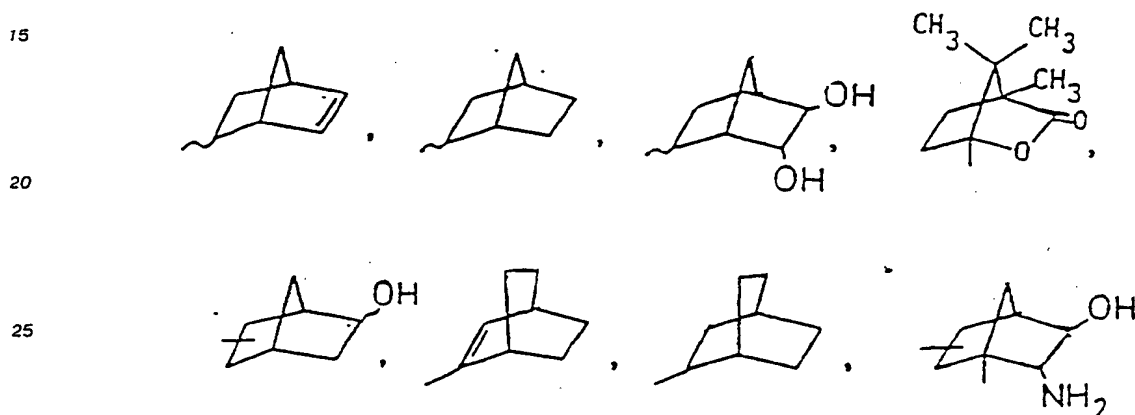
Ra C₁-C₄ Alkyl und

Rb C₁-C₄ Alkyl bedeuten oder Ra und Rb bilden zusammen einen C₂- oder C₃-Alkylenrest, der gegebenenfalls ein- oder zweifach durch C₁ bis C₅-Alkyl, C₁ bis C₅-Alkyloxycarbonyl, Hydroxy-C₁ bis C₅-Alkyl, bevorzugt Hydroxymethyl substituiert sein kann;

5 R₃ einen gegebenenfalls substituierten Rest der Formel



R₃ einen Rest der Formel

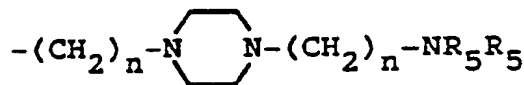


und

R₄ Wasserstoff, eine Alkylgruppe mit 1 bis 13 - bevorzugt 1 bis 6 und 11 bis 13 -Kohlenstoffatomen, eine gegebenenfalls substituierte Cycloalkylgruppe mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, eine gegebenenfalls substituierte Benzylgruppe, eine Alkenylgruppe mit 3 bis 13 - bevorzugt 3 bis 6 - Kohlenstoffatomen, ein Propargylrest, einen Tritylrest,

35 R₅ Wasserstoff, eine Alkylgruppe mit 1 bis 6 -bevorzugt 1 bis 4 - Kohlenstoffatomen, eine gegebenenfalls substituierte Cycloalkylgruppe mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen;

R₆ Wasserstoff, eine Alkylgruppe mit 1 bis 6 -bevorzugt 1 bis 4 - Kohlenstoffatomen, eine gegebenenfalls substituierte Benzylgruppe, einen Rest der allgemeinen Formeln $-(CH_2)_n-NR_5R_5$, $-((CH_2)_n-O-(CH_2)_m-O)_k-(CH_2)_n-NR_5R_5$ (R₅ gleich oder verschieden) mit n = 2, 3, 4, 5, 6, 7 oder 8, m = 2, 3, 4, 5 oder 6 und k = 0 oder 1,



(R₅ gleich oder verschieden),

wobei der Piperazinring durch C₁-C₄ Alkyl - bevorzugt Methyl - substituiert sein kann, einen C-verknüpften Piperidinylnrest, der gegebenenfalls durch C₁ bis C₄ Alkyl oder einen N-verknüpften Benzylrest substituiert ist oder R₅ und R₆ bilden zusammen mit dem Stickstoffatomen einen gegebenenfalls durch C₁-C₄ Alkyl substituierten fünf- oder sechs- oder siebengliedrigen Ring, der ein weiteres Heteroatom aus der Gruppe Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff enthalten kann, wobei das Stickstoffatom durch den Rest R₄ substituiert sein kann;

R₇ ein über die Carbonylfunktion verknüpfter Aminosäurerest einer natürlich vorkommende Aminosäure, 55 CO-C₁-C₁₃-Alkyl, bevorzugt CO-C₂-C₄-Alkyl, Methoxyacetyl, über eine Carbonylgruppe verknüpfter Camphansäurerest, Abietinoyl, 4-Aminobutyryl, gegebenenfalls substituiertes Benzoyl, bevorzugt Trimethoxybenzoyl, einen Rest der allgemeinen Formel CO - B, wobei B ein gegebenenfalls substituiertes, C-verknüpfter, 5, 6 oder 7-gliedriger Heterocyclus ist,

bedeuten können sowie gegebenenfalls deren Racemate, deren optisch aktive Verbindungen wie auch deren pharmakologisch unbedenkliche Säureadditionssalze.

Bevorzugte Verbindungen der allgemeinen Formel 5 sind solche worin

R_1 eine unverzweigte Alkylgruppe mit 3 bis 4 Kohlenstoffatomen, eine Allylgruppe, eine Propargylgruppe;

R_2 eine Allylgruppe, eine Alkylgruppe mit 3 bis 4 Kohlenstoffatomen, eine Propargylgruppe;

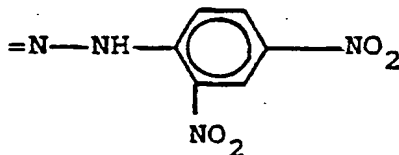
R_3 einen Rest, ausgewählt aus der Gruppe Furan, Tetrahydrofuran, Tetrahydrofuranon, Thiophen, Dithiol, Dithian oder Tetrahydropyran der einen der folgenden Substituenten tragen kann

Methyl, Ethyl, Propyl, Butyl, CHO, CH_2OR_4 , CH_2OR_7 , COOR_4 , CONR_5R_6 ,

R_3 ein durch $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CONR}_5\text{R}_6$, $-\text{CH}=\text{C}(\text{COOR}_4)_2$ (R_4 gleich oder verschieden), $-\text{CH}=\text{C}(\text{COOR}_4)(\text{CONR}_5\text{R}_6)$, $-\text{CH}=\text{C}(\text{COOR}_4)(\text{CH}_2\text{OR}_4)$ (R_4 gleich oder verschieden), $-\text{CH}=\text{C}(\text{COOR}_4)(\text{CH}_2\text{OR}_7)$, $-(\text{CH}_2)_n-\text{CONR}_5\text{R}_6$, $-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_2\text{OR}_4)_2$, $-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_2\text{OR}_7)_2$, $-\text{CH}=\text{C}(\text{CONR}_5\text{R}_6)\text{CH}_2\text{OR}_4$ oder $-\text{CH}=\text{C}(\text{CONR}_5\text{R}_6)-\text{CH}_2\text{OR}_7$ substituiertes Furan;

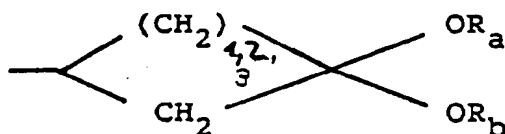
R_3 ein Cyclopentan oder Cyclohexan, gegebenenfalls substituiert durch Methyl, Ethyl, Propyl, iso-Propyl, t-Butyl, Allyl, Vinyl, Phenyl oder Benzyl, wobei als geminaler Substituent eine Hydroxygruppe vorhanden sein kann;

R_3 ein Cyclopentan oder Cyclohexan, substituiert durch Hydroxy, Methoxy, Ethoxy, Propyloxy, Trimethoxycarbonyl, iso-Propyloxy, gegebenenfalls substituiertes Benzyloxy, Allyloxy, Propargyloxy, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OH}$, $-\text{CH}_2-\text{COOCH}_3$, $=\text{CH}-\text{COOCH}_3$, $=\text{C}-\text{CN}$, $-(\text{CH}_2)_2\text{NH}_2 = \text{CH}_2$,



$=\text{NOH}$, $-\text{CH}_2\text{OH}$, OR_4 mit $\text{R}_4 = \text{Methyl}$ oder Trityl , OR_7 worin $\text{R}_7 = \text{COCH}_3$, COC_2H_5 , COC_3H_7 , CO t-Butyl , $-\text{CO-Phenyl}$ oder $\text{COCH}_2\text{-Phenyl}$, gegebenenfalls substituiert, CO-Pyridyl , $-\text{CO-(N-Methyl-4H-pyridyl)}$, $-\text{CO-(Methylpyridyl)}$, $-\text{COCH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{CO}-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{CH}$;

R_3 einen Rest



mit R_a , $\text{R}_b = \text{CH}_3$, C_2H_5 oder R_a und R_b zusammen $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, R_3 ein Cyclopentanon oder Cyclohexanon,

R_3 ein Cycloalkan oder Cycloalken mit 4 - 8 Kohlenstoffatomen, welches gegebenenfalls durch eine geradkettige oder verzweigte Alkenylgruppe mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann, ein Cyclopentanon oder Cyclopentanol oder Cyclohexanon oder Cyclohexanol, die in α -Position zur Keto- oder Hydroxygruppe durch C_2 bis C_4 Alkenyl, C_3 oder C_4 Alkynyl, Benzyl, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$, $(\text{CH}_2)_3\text{NR}_5\text{R}_5$ (R_5 gleich oder verschieden), CH_2COOR_4 , CH_2OR_4 substituiert sein können, wobei R_4 Wasserstoff, Methyl, Ethyl oder Propyl bedeuten können;

R_3 Norbonan oder Norboren - gegebenenfalls substituiert,



R_4 Wasserstoff, eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, eine Cyclopropylgruppe, eine Cyclopentylgruppe, Benzyl eine Allylgruppe, eine Propargylgruppe, eine Triphenylmethylgruppe

R_5 Wasserstoff, eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen; eine Cyclopropylgruppe, eine

Benzylgruppe;

R₆ Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Propyl, $-(CH_2)_n-NH_2$ ($n = 2-8$), $-(CH_2)_n-NEt_2$ ($n = 2,3$) oder $-(CH_2)_3-O-(CH_2)-4-O-(CH_2)_3-NH_2$, N-Benzyl-piperidin-4-yl-, oder R₅ und R₆ zusammen mit dem Stickstoffatom einen Piperidin-, Piperazin-, Morpholinrest, der gegebenenfalls durch C₁-C₄ Alkylrest -bevorzugt Methyl substituiert sein kann;

R₇ Prolinoyl, CO-(CH₂)₀₋₃-CH₃, (-) - Menthoxyacetyl, ein über eine Carbonylgruppe verknüpfter Camphansäurerest, Abietinoyl, Benzoyl, 4-Aminobutyroyl, 3,4,5-Trihydroxybenzoyl, 3,4,5-Trimethoxybenzoyl, ein Nicotinsäure-, Isonicotinsäure- oder Picolinsäurerest, N-Methylnicotinsäurerest, N-Methyl-4H-Nicotinsäurerest bedeuten können, sowie gegebenenfalls deren Säureadditionssalze.

10 Besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel 5, worin R₃ einen gegebenenfalls substituierten Cyclopentanrest bildet, wobei der Substituent sich in der 3-Position des Cyclopentanrings befindet. Ganz besonders bevorzugt ist der Rest R₃ für 3-Oxocyclopentan.

Als Alkylgruppen werden beispielsweise - auch als Bestandteil anderer Substituenten - Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, sek.-Butyl, iso-Butyl, tert.-Butyl, Pentyl, iso-Pentyl, neo-Pentyl, Hexyl, iso-Hexyl und als Beispiele für länger-kettige Alkylreste Dekanyl, Undecanyl, Dodecanyl und Tridecanyl sowie deren Isomere genannt. Als Alkenylreste werden beispielsweise Allyl (soweit sie keine Enamine bilden), Propenyl, iso-Propenyl, Butenyl und iso-Butenyl genannt. (Et = Ethyl).

Als Cycloalkylreste werden beispielsweise Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl bezeichnet, die durch Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen substituiert sein können. Ein Benzylrest wie auch eine Phenylgruppe können ein oder mehrfach durch Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen - bevorzugt Methyl-, durch Alkoxy mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen - bevorzugt Methoxy-, Hydroxy, und/oder Halogen - wie z.B. Fluor, Chlor, oder Brom - substituiert sein.

Der Begriff Aryl steht für ein aromatisches Ringsystem mit 6 bis 12 Kohlenstoffatomen, das gegebenenfalls durch C₁ - C₄-Alkyl, Halogen, Hydroxy, Nitro, C₁-C₄-Alkoxy, Amino, C₁ - C₄-Alkylamino und/oder C₁ - C₄-Dialkylamino substituiert sein kann, bevorzugter Arylrest ist Phenyl.

Als Beispiele werden genannt:

2-Chlorphenyl, 2-Bromphenyl, 3-Fluorphenyl, 2,3-Dichlorphenyl, 4-Hydroxyphenyl, 2-Methylphenyl, 4-Methylphenyl, 3-Ethylphenyl, 4-Propylphenyl, 4-Isopropylphenyl, 4-Butylphenyl, 4-tert.-Butylphenyl, 4-Pentylphenyl, 2,4-Dimethylphenyl, 2-Trifluormethylphenyl, 3-Trifluormethylphenyl, 2-Methoxyphenyl, 4-Methoxyphenyl, 3-Ethoxyphenyl, 2-Propoxyphenyl, 4-Butoxyphenyl, 2,4-Dimethoxyphenyl, 3,4,5-Trimethoxyphenyl, 2,4-Dinitrophenyl, 4-Nitrophenyl,

Als Beispiele für cyclische Reste der allgemeinen Formel NR₅R₆ seien genannt: Pyrrol, Pyrrolin, Pyrrolidin, 2-Methylpyrrolidin, 3-Methylpyrrolidin, Piperidin - gegebenenfalls durch C₁-C₄ Alkyl ein-oder mehrfach substituiert - Piperazin, N-Methylpiperazin, N-Ethylpiperazin, N-n-Propylpiperazin, N-Benzylpiperazin, Morpholin, Thiomorpholin, Imidazol, Imidazolin, Imidazolidin, Pyrazol, Pyrazolin, Pyrazolidin - wobei die genannten Heterocyclen auch durch Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen - bevorzugt Methyl - substituiert sein können.

Als heterocyclische Reste, die über ein Kohlenstoffatom verknüpft sein können, werden beispielsweise Thiophen, 2-Methylthiophen, 2-Nitrothiophen, Furan, 2-Nitrofuran, Tetrahydrofuran, 2-Methyltetrahydrofuran, 2-Hydroxymethylfuran, Tetrahydrofuranon, γ -Butyrolacton, α -Pyran, γ -Pyran, 1,3-Dioxolan, 1,2-Oxathiolan, 1,2-Oxathiepan, tetrahydro-Pyran, Thiolan, 1,3-Dithian, 1,3-Dithiolan, 1,3-Dithiolen Furfural genannt, wobei der Heterocyclen wie in den Definitionen angegeben substituiert, sein kann.

Als heterocyclische Reste, die über ein C-Atom verknüpft sein können und mindestens ein Stickstoffatom enthalten, werden beispielsweise genannt: Pyridin, Pyrrol, Pyrrolin, Pyrrolidin, Piperidin, Piperazin, Morpholin, Thiomorpholin, Imidazol, Imidazolin, Imidazolidin, Pyrazol, Pyrazolin, Pyrazolidin - wobei die genannten Heterocyclen durch C₁-C₄-Alkyl substituiert sein können.

Als Beispiele für natürlich vorkommende Aminosäuren gelten Alanin, Valin, Leucin, Isoleucin, Prolin, Phenylalanin, Tryptophan, Methionin, Glycin, Serin, Threonin, Cystein, Tyrosin, Asparagin, Glutamin, Histidin, Arginin, Lysin.

50 Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind Adenosinantagonisten; sie besitzen insbesondere hohe Affinität (bis zu 1.6 nM) zum A₁-Rezeptor und hohe Selektivität für diesen Rezeptor-Subtyp.

Die Substanzen antagonisieren in Hippocampuschnitten die Adenosin-induzierte Unterdrückung des Summenspikes nach elektrischer Stimulation. In vivo kann im Gehirn der Ratte ein erhöhter Acetylcholin-gehalt festgestellt werden.

55 Diese Ergebnisse deuten darauf hin, daß die beschriebenen Xanthinderivate die natürliche Zellaktivität cholinergischer Neurone im Gehirn verstärken und sich somit als funktionelle Cholinomimetika mit zentralem Angriff erweisen. EEG-Untersuchungen an Katzen zeigen eine deutliche Vigilanzsteigerung an.

Derartige Substanzen sind für die symptomatische Therapie degenerativer Alterserkrankungen wie

Dementia senilis und Morbus Alzheimer von großem Interesse.

Die hohe Rezeptoraffinität sollte es erlauben, mit niedrigen Dosen zu therapieren, so daß kaum mit Nebenwirkungen zu rechnen ist, die nicht auf die Blockade von Adenosinrezeptoren zurückzuführen sind. Gleichmaßen sollten aufgrund der hohen A₁-Selektivität der Verbindungen A₂-abhängige Nebeneffekte ausbleiben. Über ihre Verwendung als Gerontopsychopharmaka und Nootropica hinaus könnten die beschriebenen Adenosinantagonisten zur Behandlung von Herz- und Kreislauferkrankungen von Nutzen sein.

Weitere mögliche Indikationen sind degenerative Erkrankungen wie z.B. organisches Hirnsyndrom, Parkinson, traumatische ZNS-Schädigungen, post stroke neurological deficit, respiratory depression (intoxication, post op) frühkindliches Hirntrauma.

Pharmakologische Ergebnisse sind in der Tabelle Ia dargestellt. Die Untersuchungsmethoden entsprechen denen den in den nachfolgenden Literaturzitaten angegebenen:

- Lohse M.J., V. Lenschow and U. Schwabe (1984) Mol. Pharmacol. 26, 1-9;
 Virus, M.R., T. Baglajewski and M. Rachelovacki (1984) Neurobiology of Agering 5, 61-62;
 Daly, J.W., W. Padgett, M.T. Shamin, P. Butts-Lamb and J. Waters (1985) J. Med. Chem. 28, 487-492;
 Bruns, R.F., G.H. Lu and T.A. Pugsley (1986) Mol. Pharmacol. 29, 331-346

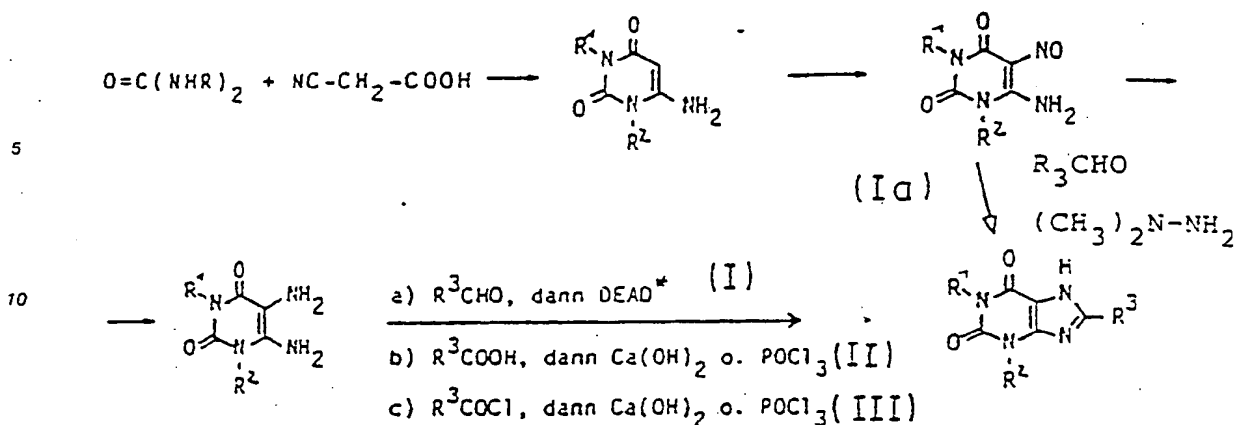
Tabelle Ia

Beispiele gemäß Tabelle I	K _i [nMol] (A ₁)
22	8 · 10 ⁻⁹
24	3 · 10 ⁻⁹
28	6 · 10 ⁻⁹
33	3 · 10 ⁻⁹
39	4 · 10 ⁻⁹
40	2 · 10 ⁻⁹
45	2 · 10 ⁻⁹
49	2 · 10 ⁻⁹
50	2 · 10 ⁻⁹

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können nach an sich bekannten Analogieverfahren hergestellt werden.

Im allgemeinen werden 8 - substituierte 1,3-Dialkylxanthine durch Umsetzung von 1,3-Dialkyldiaminouracilen mit Aldehyden, Carbonsäuren oder Carbonsäurechloriden oder durch Umsetzung von 1,3-Dialkyl-6-amino-5-nitrosouracilen mit Aldehyden erhalten.

5,6-Diamino-1,3-dimethyluracil ist käuflich; mit anderen Resten substituierte Derivate werden durch Reaktion des entsprechenden Dialkylharnstoffs mit Cyanessigsäure, nachfolgende Nitrosierung und gegebenenfalls Hydrierung oder Reduktion mit Dithionit zum Diamin hergestellt (J. Org. Chem. 16, 1879 (1951) und Can. J. Chem. 46, 3413 (1968)).



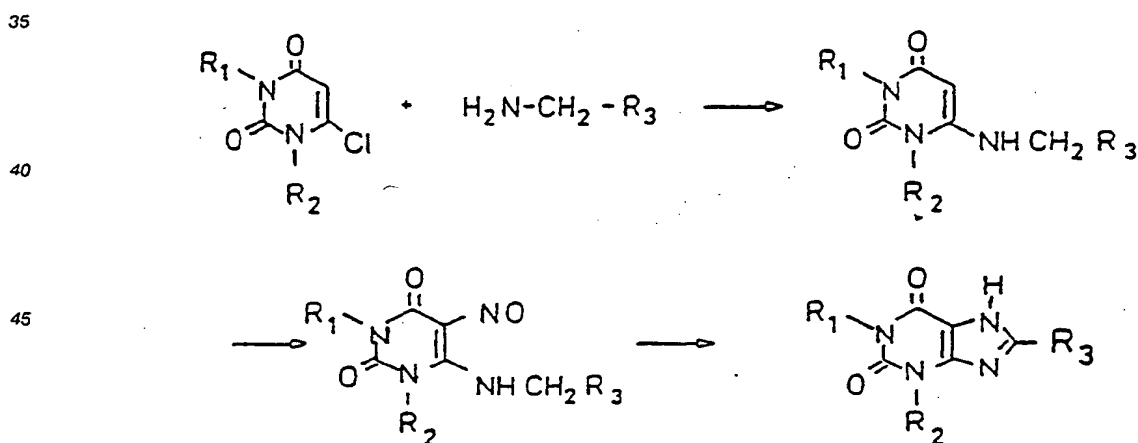
* Diethylazodicarboxylat

(Die römischen Ziffern nehmen bezug auf die im experimentellen Teil angegebenen Arbeitsvorschriften)

Xanthine, mit einem Benzylrest in 3-Position und einem davon verschiedenen Rest in 1-Position erhält man durch 1-Alkylierung entsprechender Vorläufermoleküle die in 3-Stellung mit einer Benzylgruppe und in 8-Stellung entsprechend substituiert sind.

Diese sind über Umsetzung von Monobenzylharnstoff und Cyanessigsäure zum 6-Amino-1-benzyluracil (L.-F. Tietze und Th. Eicher, Reaktionen und Synthesen, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1981, S. 322), Alkylierung mit dem gewünschten Rest in 3-Position (XIV), Nitrosierung der 5-Stellung (XV) und Hydrierung zum 3-substituierten 1-Benzyl-5,6-Diaminouracil (XVI) zugänglich. Aldehyde, Carbonsäuren und Säurechloride, die zur Umsetzung mit 5,6-Diaminouracilen verwendet werden, können nach literaturbekannten Verfahren hergestellt werden.

In geeigneten Fällen können die beschriebenen Xanthine durch Umsetzung von 1,3-Dialkyl-6-chlorbarbitursäuren mit $H_2N-CH_2-R_3$, Nitrosierung und Ringschluß hergestellt werden (s. J. Med. Chem. 32, 1231 (1989)).



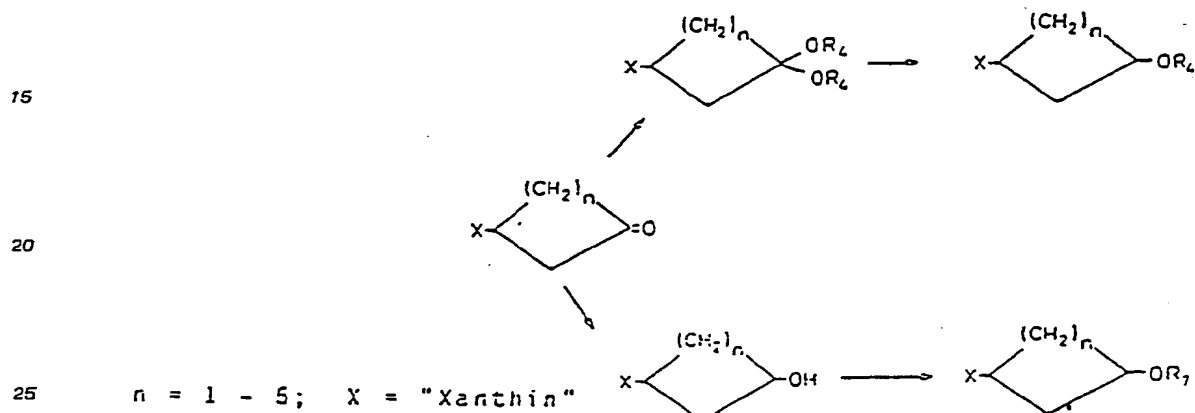
Nach den so beschriebenen Verfahren können Xanthinderivate hergestellt werden, in denen R_3 beispielsweise die nachfolgende Bedeutung aufweist:

Thiophen, 2-Methylthiophen, 2-Nitrothiophen Furan, Cyclohexan, Cyclohexanon, Tetrahydrofuranon, 1,3-Dithian, Pyran, Cyclobutan, Cyclohexan, Norbonen und andere, soweit die entsprechenden Aldehyde R_3CHO , Carbonsäuren R_3COOH oder deren reaktive Derivate bereits funktionalisiert mit dem entsprechenden Diaminouracil umgesetzt werden können.

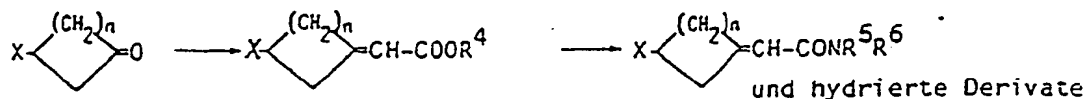
An den so erhaltenen "Xanthin-Grundkörpern" können dann weitere synthetische Variationen durchge-

führt werden.

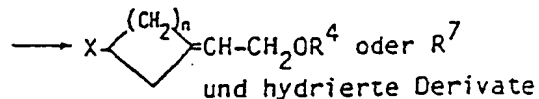
Reaktive funktionelle Gruppen sind dabei ggf. auf übliche Weise zu schützen. Ausgehend von den entsprechenden 8-Cycloalkanonen können die entsprechenden Alkohole durch Reduktion hergestellt werden, die sich wiederum mit Carbonsäuren oder Säurechloriden verestern lassen oder mit Isocyanaten zu Carbamaten umsetzen. Durch Umsetzung der entsprechenden Ketone mit Hydroxylaminen können die entsprechenden Oxime - mit substituierten Hydrazinen die entsprechenden Hydrazone erhalten werden. Die Ketofunktion kann auch auf übliche Weise mit Alkoholen ketalisiert werden. Die Reduktion der Ketale - beispielsweise mit $\text{LiAlH}_4/\text{AlCl}_3$ - ergibt die entsprechenden Ether. (In allen nachfolgenden Formeln sind deshalb die Positionen der Reste als beispielhaft zu verstehen, ohne die erfindungsgemäßen Verbindungen auf die angegebenen Positionen einzuschränken).



Wittig-Horner-Umsetzungen an den Ketofunktionen mit Phosphonsäureestern führen zu substituierten Olefinen. Durch Veresterung der Carboxylgruppen, Amidbildung sowie Reduktion zum Alkohol und nachfolgende Veresterung oder Veretherung sind substituierte Verbindungen unten genannten Typs zugänglich, die einer nachfolgenden Hydrierung unterworfen werden können.

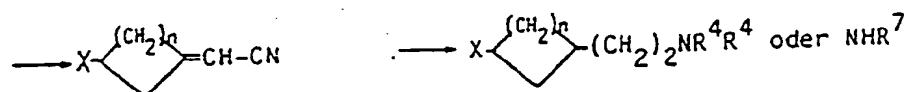


5

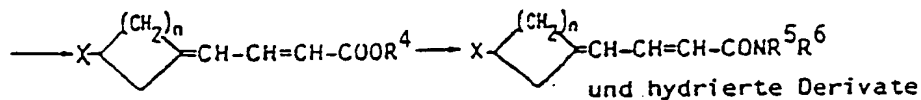


10

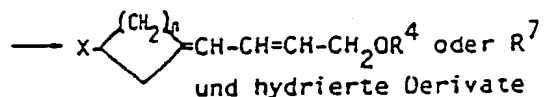
15



20



25

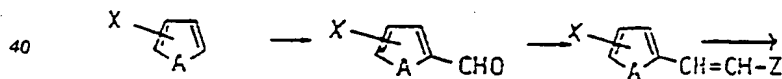


30

8-Furyl- oder 8-Thiophenyl-derivate können nach Vilsmeier (IV) formyliert werden. Dies so erhaltene Aldehyde dienen als Ausgangsstufen für Wittig-Horner-Reaktionen (X) mit Phosphonaten; die Produkte können entsprechend den oben angegebenen Verfahren weiter derivatisiert werden.

35

s. Folgeumsetzungen
der Wittig-Horner-
Produkte aus
Cycloalkanonen



40

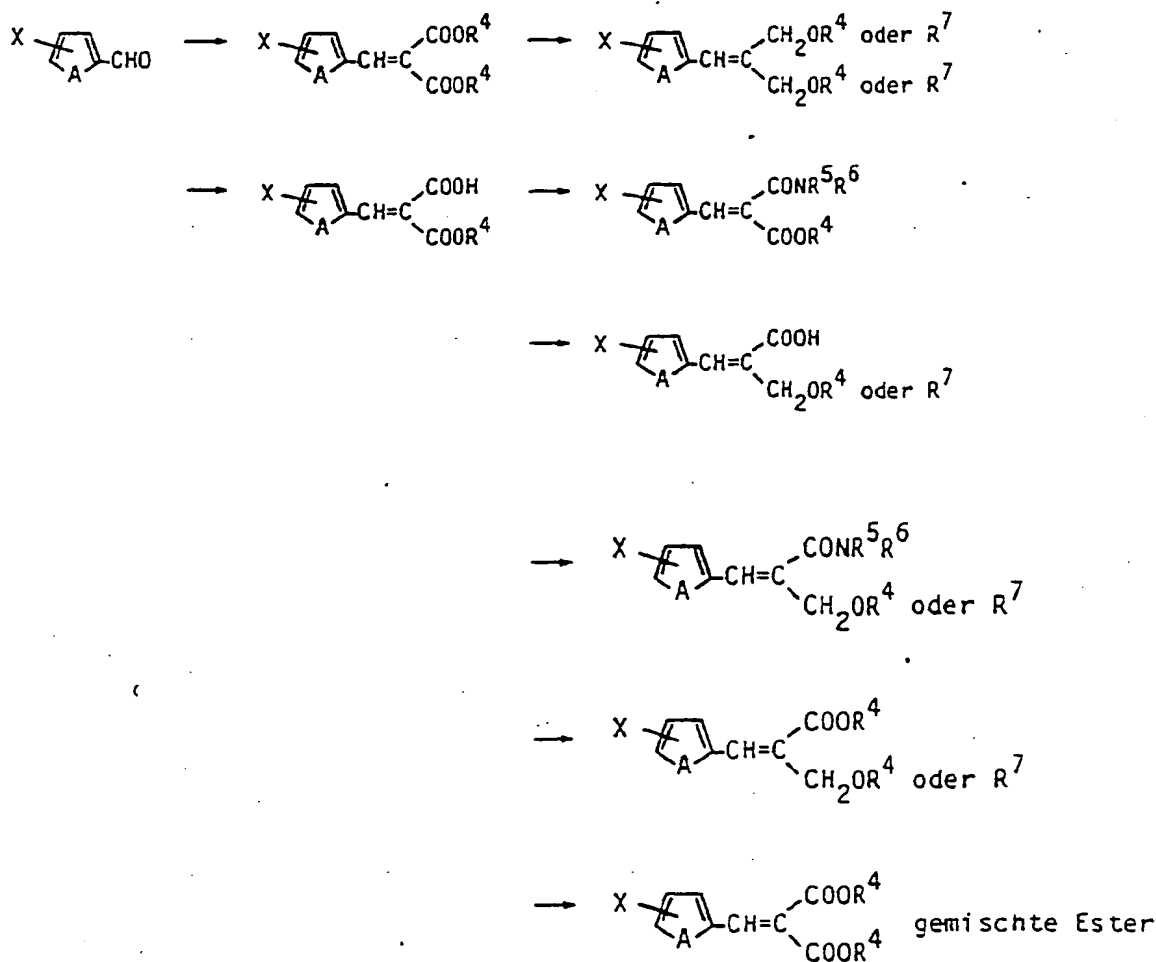
A = O, S; Z = ziehender Rest, X = Xanthin

45

Die Aldehyde sind Knoevenagel-Reaktionen (XI) mit Malonestern zugänglich. Die Estergruppen können zu Alkoholen reduziert und diese verestert oder verethert werden. Die Verseifung einer der Estergruppen liefert die Monocarbonsäure. Diese dient als Ausgangsstufe für die Synthese von "gemischtfunktionellen" Derivaten. So können die Kombinationen Ester(Amid, Alkohol (auch verestert oder verethert)/Carbonsäure, Alkohol (auch verestert oder verethert)/Amid, Alkohol (auch verestert oder verethert)/Ester, gemischte Ester erhalten werden.

50

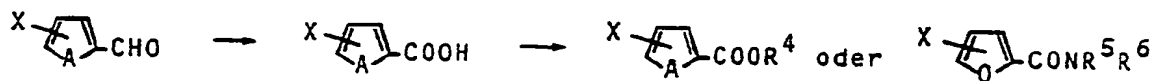
55



35 x = Xanthin
 A = O, S;

Durch Reduktion sind aus den Aldehyden die entsprechenden Alkohole zugänglich, die verestert und verethert werden können.

40 Oxidationsreaktionen ergeben Carbonsäuren, die ihrerseits in die Ester und Amide umgewandelt werden können.



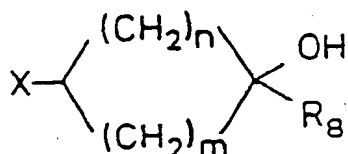
45

Die Doppelbindung in 8-Norbornenylderivaten kann durch Umsetzung mit KMnO_4 zum cis-Diol umgewandelt werden. Reaktion mit m-Chlorperbenzoesäure ergibt das Epoxid das sich um trans-Diol öffnen, mit Natriumazid zum Azidoalkohol umsetzen oder mit Lithiumtetrahydridoalanat zum entsprechenden Alkohol reduzieren läßt. Der α -Aminoalkohol ist durch Hydrierung erhältlich.

50

Ausgehend von Xanthinderivaten, in denen R_3 ein Cycloalkanon bedeutet, erhält man durch Grignard-Reaktion oder durch Umsetzung mit Li-organischen Reagenzien Derivate der allgemeinen Formel

55



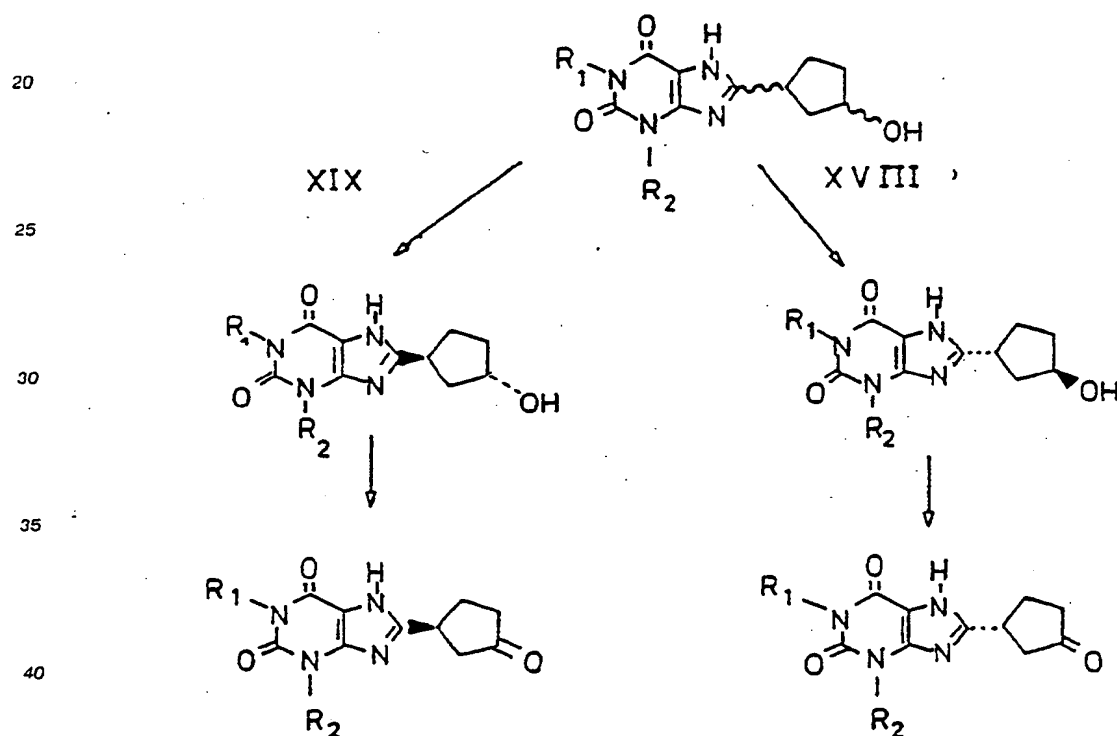
$$m, n = 0 - 6$$

$$m + n = 1 - 6$$

worin R₈ Methyl, Ethyl, Butyl, tert.-Butyl, Vinyl, Phenyl und Benzyl bedeuten.

Oben genannte Cycloalkanone können mit dem sogenannten Nozaki-Lombardo Reagenz in die entsprechenden Methylenderivate überführt werden, die anschließend zu den Methylverbindungen reduziert werden können (J. Org. Chem. 50 (8), 1212 (1985) oder nach Hydroborierung mit BH₃ - CH₃SCH₃ / H₂O₂, OH⁻ die Hydroxymethylenderivate ergeben.

Reduktion der Carbonylgruppe in - gegebenenfalls substituierten - Cycloalkanonen, z.B. mit Natriumtetrahydridoboranat, führt zu den entsprechenden Alkoholen die in den nachfolgenden Reaktionsschritten verestert oder verethert werden können. Die Herstellung enantiomerenreiner Xanthinderivate, die als Substituenten R₃ einen Cyclopentanrest tragen kann gemäß folgendem Syntheschema erfolgen:



Die allgemeinen Vorschriften XVIII und XIX enthalten weitere Einzelheiten zu den stereospezifischen Synthesen.

1,3-Dipropyl-8-[3-hydroxycyclopentyl]xanthin wird mit Lipasen in organischen Lösungsmitteln enantioselektiv verestert. Durch Nachreinigung des zurückbleibenden Alkohols nach demselben Verfahren erhält man das (-)-drehende Enantiomere in über 99.5 %iger Reinheit.

Reduktive Spaltung des zuerst erhaltenen Acetats mit Lithiumaluminiumhydrid ergibt den optisch angereicherten (+)-Alkohol, der durch Umsetzung mit einer zweiten Lipase in über 99.9 %iger Enantiomerenreinheit erhalten wird. Aus diesen optisch reinen Substanzen ist eine Palette von optisch aktiven Xanthinderivaten mit substituierten Cyclopentanresten in 8-Stellung entsprechend den angegebenen Methoden zugänglich.

Geeignete erfindungsgemäße Verbindungen können nach an sich bekannten Verfahren in ihre Säureadditionssalze überführt werden.

Zur Salzbildung geeignete Säuren sind beispielsweise Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Jodwasserstoffsäure, Fluorwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Essigsäure, Propionsäure, Buttersäure,

Capronsäure, Valeriansäure, Oxalsäure, Malonsäure, Bernsteinsäure, Maleinsäure, Fumarsäure, Milchsäure, Weinsäure, Zitronensäure, Äpfelsäure, Benzoesäure, p-Hydroxybenzoesäure, p-Aminobenzoesäure, Phthalsäure, Zimtsäure, Salicylsäure, Ascorbinsäure, Methansulfonsäure, 8-Chlortheophyllin und dergleichen.

Bevorzugte Säureadditionssalze sind die Hydrochloride sowie Hydrobromide.

5

Allgemeine Vorschrift I: Ringschluß mit Aldehyd

10 Beispiel 1

1,3-Dipropyl-8-(1,4-benzodioxan-6-yl)xanthin

15 2,18 g (0,013 Mol) 1,4-Benzodioxan-6-aldehyd, 80 ml Ethanol und 2,4 ml Eisessig werden gemischt und mit 2,8 g (0,012 Mol) 5,6-Diamino-1,3-dipropyluracil versetzt. Die klare Lösung wird 2 1/4 Stunden am Rückfluß gekocht und dann auf 60° C abgekühlt. Bei dieser Temperatur werden 2,1 ml (0,013 Mol) Azodicarbonsäurediethylester zugetropft, und die entstehende zähe Suspension wird mit 80 ml Ethanol versetzt und 2 Stunden am Rückfluß gekocht. Nach weiteren 20 Stunden bei Raumtemperatur wird das
20 Gemisch auf 5° C gekühlt, der Feststoff abgesaugt und mit Ethanol und Ether gewaschen. Man erhält 4,1 g der Titelverbindung als grauen Feststoff (= 92 % d.Th), Fp = 280-282° C.

Allgemeine Arbeitsvorschrift Ia: Ringschluß mit Aldehyden

25

Beispiel 1a

30 1-Propyl-3-benzyl-8-(1,4-benzodioxan-6-yl)xanthin

2,9 g (0,01 Mol) 1-Benzyl-3-propyl-5-nitroso-6-aminouracil werden mit 2,3 g (0,014 Mol) 1,4-Benzodioxan-6-aldehyd in 60 ml Dimethylformamid vorgelegt, anschließend werden 0,5 g (0,014 Mol) 1,1-Dimethylhydrazin zugegeben und die Mischung wird 8 Stunden am Rückfluß erhitzt. Nach üblicher
35 Aufarbeitung wird der kristalline Rückstand mit Ethanol verrieben und abgesaugt. Man erhält 1,0 g der Titelverbindung als gelbe Kristalle vom Fp. = 290° C.

Allgemeine Vorschrift II: Ringschluß mit Carbonsäure

40

Beispiel 2

45 1,3-Dipropyl-8-(tetrahydropyran-4-yl)xanthin

3,2 g (0,025 Mol) Tetrahydropyran-4-carbonsäure, 4,0 g (0,025 Mol) Carbonyldiimidazol und 85 ml abs. Methylenchlorid werden 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von 5,7 g (0,025 Mol) 5,6-Diamino-1,3-dipropyluracil wird die Mischung 4 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und dann im Vakuum
50 eingeeengt. Der Rückstand wird mit 130 ml Wasser und 11,6 g Calciumhydroxid versetzt, 30 Minuten bei 80° C gerührt und nach dem Abkühlen unter Eiskühlung mit konz. HCl sauer gestellt. Das Gemisch wird mit Ethylacetat extrahiert und die organische Phase wird getrocknet und eingeeengt. Chromatographie des kristallinen Rückstands an Kieselgel (CH₂Cl₂/CH₃OH 99:1) liefert 1,7 g der Titelverbindung als weiße Kristalle (15 % d. Th.), Fp. 171-172° C.

55

Beispiel 2a

1,3-Dipropyl-8-(3-oxocyclopentyl)-xanthin

2,4 g (0,014 Mol) 1,4-Dioxaspiro[4,4]nonan-7-carbonsäure werden in 56 ml Methylenchlorid gelöst und nach Zugabe von 2,2 g (0,014 Mol) Carbonyldiimidazol 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend werden 3,2 g (0,014 Mol) 5,6-Diamino-1,3-dipropyluracil zugegeben, und man rührt weiter 4 h bei Raumtemperatur. Die Lösung wird i.V. eingeeengt, der ölige Rückstand mit 70 ml Wasser und 4,5 g Ca(OH)_2 versetzt und 1 h bei 70 °C gerührt. Man gibt 100 ml 50 %ige NaOH zu, rührt eine weitere Stunde bei 70 °C und 16 h bei Raumtemperatur. Unter Eiskühlung wird die Lösung mit HCl auf pH 6 eingestellt und mit Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen ergeben nach Trocknen und Einengen i.V. einen kristallinen Rückstand, der mit Aktivkohle aus Ethanol umkristallisiert wird. Man erhält 0,8 g (16 %) weiße Kristalle vom Fp. 147 - 148 °C.

Die Dioxolan-Schutzgruppe wird dann auf literaturbekannte Weise mit Säure hydrolysiert und man erhält die Titelverbindung.

Beispiel 2b

1,3-Dipropyl-8-(3-oxocyclopentyl)-xanthin

a) Darstellung von 3-Oxo-cyclopentancarbonsäure

100,0 g 3-Oxocyclopentancarbonsäuremethylester (0,7 Mol) werden mit 1000 ml 2-molarer Salzsäure versetzt und 10 h bei Siedetemperatur gerührt.

Die Lösung wird abgekühlt und im Vakuum vollständig eingeeengt. Das restliche Wasser wird 3 x mit je 50 ml Toluol abgeschleppt (Toluol zum Rückstand zugeben und am Rotavapor bei vollem Wasserstrahlvakuum und einer H_2O -Badtemperatur von 60 ° - 70 °C abdestillieren). Die Rohausbeute wird im Hochvakuum fraktioniert destilliert.

1. Fraktion: $K_{p0,02}$ 20 ° - 110 °C (Ergab: 1,2 g Öl)
2. Fraktion: $K_{p0,02}$ 110 ° - 116 °C (Ergab: 4,7 g teilweise kristallines Öl)
3. Fraktion: $K_{p0,002}$ 116 ° - 121 °C (Ergab: 74,0 g farbloses Öl, kristallisierte später aus)

Ausbeute 74,0 g (82,1 d.Th.)

8,8 g 3-Oxocyclopentancarbonsäure (0,072 Mol) werden in 240 ml absolutem Methylenchlorid vorgelegt und unter Rühren werden bei 20 ° - 25 °C 11,6 g Carbonyldiimidazol zugegeben und 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Es werden dann 16,0 g 1,6-Diamino-1,3-di-n-propyl-uracil (0,072 Mol) bei 20 ° - 25 °C zugegeben und weiter 3 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wird im Vakuum bis zur Trockne eingeeengt. Der ölige Rückstand wird mit 3200 ml Wasser dest. und 35 g Calciumhydroxid versetzt und 0,5 h bei 80 °C gerührt. Es wird dann auf 5 °C abgekühlt und mit konz. Salzsäure auf pH 1 - 2 eingestellt und 3 x mit je 100 ml CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden 1 x mit 100 ml Wasser gewaschen, mit Magnesiumsulfat getrocknet, abfiltriert und zur Trockne eingeeengt. Die Rohausbeute wird über 350 g Kieselgel S160 mit ca. 41 Fließmittel $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{CH}_3\text{OH}$ 99 : 1 gereinigt. Die sauberen Fraktionen werden bis zur Trockne eingeeengt. Der kristalline Rückstand wird mit 100 ml Ether verrieben und abgesaugt.

Ausbeute: 11,5 g graue Kristalle (50,2 % d.Th.)

Fp: 164 - 168 °C

Allgemeine Vorschrift III: Ringschluß mit Säurechlorid

Beispiel 3

1,3-Dipropyl-8-(4,7,7-trimethyl-2-oxa-bicyclo[2.2.1]heptan-3-on-1-yl)xanthin

1,2 g (5,4 mmol) 5,6-Diamino-1,3-dipropyluracil und 1,0 g Triethylamin (10 mmol) werden in 50 ml abs. Methylenchlorid gelöst. Nach Zutropfen von 1,2 g (5,5 mmol) Camphansäurechlorid wird 20 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird mit 28 ml Wasser und 1,7 g Calciumhydroxid versetzt und 3 Stunden bei 80 °C gerührt. Die abgekühlte Suspension wird unter Eiskühlung sauer gestellt und mit Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet und eingeeengt, der Rückstand wird durch Chromatographie an Kieselgel (CH₂Cl₂/CH₃OH 99:1) gereinigt.

Man erhält 200 mg der Titelverbindung als weiße Kristalle (10 % d. Th.), Fp. 200-201 °C.

Allgemeine Vorschrift IV: Vilsmeier-Reaktion

Beispiel 4

1,3-Dipropyl-8-(2-formylfuran-5-yl)xanthin

Zu 400 ml absolutem Dimethylformamid werden bei 0-10 °C 16,4 g (0,11 Mol) Phosphoroxychlorid zugetropft. Bei 5-15 °C wird eine Lösung von 15,0 g (0,05 Mol) 1,3-Dipropyl-8-furanylxanthin in 330 ml Dimethylformamid zugegeben. Der Ansatz wird 1 Stunde bei Raumtemperatur und 7 Stunden bei 85 °C gerührt. Die Mischung wird auf 500 ml Eis gegeben und mit Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden getrocknet und im Vakuum eingeeengt, der Rückstand wird aus Ether kristallisiert.

Man erhält 12,1 g der Titelverbindung als braune Kristalle (73 % d. Th.), Fp. 215-217 °C.

Allgemeine Vorschrift V: Oxidation eines Aldehyds zur Säure

Beispiel 5

1,3-Dipropyl-8-(2-carboxyfuran-5-yl)xanthin

Eine Lösung von 0,26 g (1,5 mmol) Silbernitrat in 2 ml Wasser wird mit einer Lösung von 0,4 g Natriumhydroxid in 1 ml Wasser 5 Minuten geschüttelt. Der grauschwarze Silberoxid-Niederschlag wird abgesaugt und mit Wasser gewaschen, anschließend in 5 ml Wasser aufgenommen und mit 1,3-Dipropyl-8-[5-formyl-(2-furanyl)]xanthin versetzt. Die Mischung wird auf 50 °C erhitzt, und eine Lösung von 0,1 g Natriumhydroxid in 2 ml Wasser wird langsam zugetropft. Der Zusatz wird 15 Minuten bei 50 °C und 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt und filtriert. Das Filtrat wird sauer gestellt und mit Methylenchlorid versetzt, der ausgefallene Niederschlag abgesaugt und mit Methylenchlorid und Ether gewaschen. Man erhält 0,4 g der Titelverbindung als hellbraune Kristalle (77 % d. Th.)

Allgemeine Vorschrift VI: Knoevenagel-Reaktion

Beispiel 6

1,3-Dipropyl-8-[2(2,2'-bis(ethoxycarbonyl)vinyl)furan-5-yl]xanthin

2,5 g (7,6 mmol) 1,3-Dipropyl-8-[5-formyl(2-furanyl)]-xanthin, 1,2 g (7,6 mmol) Malonsäurediethylester, 0,03 g (0,3 mmol) Piperidin, 0,09 g (1,5 mmol) Eisessig und 5 ml Benzol p.a. werden zusammengegeben und 6 Stunden am Wasserabscheider gekocht. Nach dem Abkühlen wird der Ansatz mit 10 ml Toluol verdünnt, der Feststoff abgesaugt und in 100 ml warmem Methylenchlorid gelöst. Die Lösung wird filtriert, das Filtrat im Vakuum eingeeengt und der Rückstand aus 2-Propanol umkristallisiert.

Man erhält 1,0 g der Titelverbindung als gelbe Kristalle (28 % d. Th.), Fp. = 220-222 °C.

Allgemeine Vorschrift VII: allgemeine Darstellung von Amiden

5

Beispiel 7

10 1,3-Dipropyl-8-[2-(N,N-diethylaminocarbonyl)furan-5-yl]xanthin

1,0 g (2,9 mmol) 1,3-Dipropyl-8-[2-carboxyfuran-5-yl]xanthin werden in absolutem Dimethylformamid gelöst und bei 0-5 °C mit 0,38 g Triethylamin und 0,45 g (3,3 mmol) Isobutylchloroformat versetzt. Der Ansatz wird 2 Stunden bei 0-5 °C gerührt, dann werden 0,34 g (2,9 mmol) N,N-Diethylamino-ethylamin zugegeben, und die Mischung wird ca. 12 Stunden im auftauenden Eisbad weitergerührt. Der Ansatz wird im Hochvakuum eingeeengt, mit Methylenchlorid und Wasser versetzt, alkalisch gestellt und mit Methylenchlorid extrahiert. Die organischen Phasen werden jeweils verworfen, die wässrige Phase sauer gestellt und erneut extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden getrocknet, filtriert und eingeeengt, der Rückstand wird aus Ethylacetat kristallisiert.

20 Man erhält 0,25 g der Titelverbindung als gelbliche Kristalle, Fp. 247-250 °C.

Allgemeine Vorschrift VIII: Reduktion eines Ketons oder Aldehyds zum Alkohol

25

Beispiel 8

1,3-Dipropyl-8-(1-hydroxycyclopent-3-yl)xanthin

30

0,5 g (1,6 mmol) 1,3-Dipropyl-8-(1-oxo-3-cyclopentyl) xanthin, 10 ml Ethanol und 0,1 g (2,6 mmol) Natriumtetrahydridoboranat werden bei Raumtemperatur 2 1/2 Tage gerührt. Der Ansatz wird im Vakuum eingeeengt und mit Wasser und Methylenchlorid versetzt, die wässrige Phase wird sauer gestellt und extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird durch Chromatographie an Kieselgel in die Isomeren getrennt (CH₂Cl₂/CH₃OH 95:5). Man erhält aus der 1. Fraktion: 0,4 g der Titelverbindung als weiße Kristalle (39 % d. Th.) Fp. 174-176 °C und aus der 2. Fraktion: 0,4 g der Titelverbindung als weiße Kristalle (39 % d. Th.) Fp. 191-193 °C.

35

40 Allgemeine Vorschrift IX: Acylierung eines Alkohols

Beispiel 9

45

1,3-Dipropyl-8-[1-((4,7,7-trimethyl-2-oxa-bicyclo[2.2.1]heptan-3-on-1-yl)carbonyloxy)cyclopentan-3-yl]xanthin

0,2 g (0,6 mmol) 1,3-Dipropyl-8-(1-hydroxy-3-cyclopentyl)xanthin und 0,24 g (3 mmol) Pyridin werden in 10 ml abs. Methylenchlorid gemischt und nach Zugabe von 0,2 g (0,9 mmol) Camphansäurechlorid 4 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Der Ansatz wird mit Wasser versetzt und die wäßrige Phase wird abgetrennt. Die organische Phase wird getrocknet und im Vakuum eingeeengt, der Rückstand wird anschließend durch Chromatographie an Kieselgel (CH₂Cl₂/CH₃OH 95:5) gereinigt. Man erhält 50 mg der Titelverbindung als gelbliches Öl.

50

55

Allgemeine Vorschrift X: Wittig-Horner-Reaktion

Beispiel 10

1,3-Dipropyl-8-(1-cyanomethylencyclopent-3-yl)xanthin

5

0,28 g (1,6 mmol) Cyanmethanphosphonsäurediethylester werden in 20 ml absolutem Benzol gelöst und mit 0,13 g (3,2 mmol) einer 60 %igen Natriumhydrid-Dispersion 5 Stunden am Rückfluß gekocht. Der Ansatz wird im Vakuum eingeeengt und in Methylenchlorid und Wasser aufgenommen und anschließend sauer gestellt. Die wässrige Phase wird extrahiert und die vereinigten organischen Extrakte werden
 10 getrocknet und eingeeengt. Die nachfolgende Chromatographie des Rückstands an Kieselgel (CH₂Cl₂/CH₃OH 97:3) liefert 0,1 g der Titelverbindung als farbloses Öl (18 % d. Th.).

Allgemeine Vorschrift XI: Hydrierung von Doppelbindungen

15

Beispiel 11

20 1,3-Dipropyl-8-(norbornan-2-yl)xanthin

1,0 g (3,1 mmol) 1,3-Dipropyl-8-(5-norbornen-2-yl)xanthin wird in 30 ml Ethanol unter Zusatz von Palladium / Kohle unter Druck hydriert bis keine Wasserstoffaufnahme mehr zu beobachten ist. Der Katalysator wird abfiltriert, das Filtrat eingeeengt und der Rückstand an Kieselgel (CH₂Cl₂/CH₃OH 99:1)
 25 chromatographiert.

Man erhält 0,4 g der Titelverbindung als weiße Kristalle (33 % d. Th.), Fp. 136-138 °C.

Allgemeine Vorschrift XII: Verseifung eines Esters

30

Beispiel 12

35 1,3-Dipropyl-8-(2-(2'-ethoxycarbonyl-2'-carboxyvinyl)furan-5-yl)xanthin

Zu einer Lösung von 0,8 g (1,4 mmol) Kaliumhydroxid in 20 ml Ethanol werden 3,2 g (6,8 mmol) 1,3-Dipropyl-8-[2-(2',2'-bis(ethoxycarbonyl)vinyl)furan-5-yl]xanthin zugegeben und die Mischung 4 Stunden am Rückfluß gekocht. Nach dem Abkühlen wird mit 50 ml Wasser verdünnt und mit Methylenchlorid extrahiert.
 40 Die wässrige Phase wird unter Eiskühlung sauer gestellt, der entstehende Niederschlag abfiltriert und mit Wasser gewaschen.

Man erhält 2,2 g der Titelverbindung als gelbe Kristalle (73 % d. Th.), Fp. 252-253 °C.

45 Allgemeine Vorschrift XIII: Reduktion eines Esters zum Alkohol

Der Ester 1,7 mmol wird in 5 ml Tetrahydrofuran gelöst und zu einer Suspension von Lithiumalanat (0,04 g, 1,1 mmol) in 5 ml Tetrahydrofuran zugetropft. Die Mischung wird 36 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und mit gesättigter Diammoniumtartratlösung versetzt. Die wässrige Phase wird mit Ethylacetat
 50 extrahiert, die vereinigten organischen Extrakte werden getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Das Produkt wird durch Kristallisation oder durch Chromatographie an Kieselgel gereinigt.

Allgemeine Vorschrift XIV: N-Alkylierung

55

Beispiel 13

1-Benzyl-3-propyl-6-aminouracil

3,0 g (0,014 Mol) 1-Benzyl-6-aminouracil werden mit 2,2 g (0,018 Mol) n-Propylbromid, 4,2 ml 15 %iger Natronlauge und 7 ml Ethanol 3 Stunden bei 70 ° C gerührt. Die Mischung wird auf Eis gegossen und mit Methylenchlorid extrahiert. Die organischen Phasen werden getrocknet und eingeeengt. Das zurückbleibende Öl wird aus einer Mischung aus Methylenchlorid und Methanol kristallisiert.
Man erhält 1,62 g der Titelverbindung als weiße Kristalle (47 % d. Th.), Fp. 189-192 ° C.

Allgemeine Vorschrift XV: Nitrosierung

Beispiel 14

15

1-Benzyl-3-propyl-5-nitroso-6-aminouracil

2,0 g (7,7 mmol) 6-Amino-1-benzyl-3-propyluracil werden in 15 ml Wasser auf 80 ° C erwärmt und mit einer Lösung von 0,55 g Natriumnitrit in 3 ml Wasser versetzt. Nach Zugabe von 1 ml Eisessig fällt ein roter Feststoff aus. Der pH wird auf 4 eingestellt, die Suspension noch 30 Minuten bei 80 ° C gerührt. Nach dem Abkühlen werden die Kristalle abgesaugt und mit Wasser gewaschen.
Man erhält 1,9 g der Titelverbindung als rotviolette Kristalle (86 % d. Th.), Fp. 208-212 ° C/Zers.

Allgemeine Vorschrift XVI: Hydrierung der Nitrosoverbindung

Das 3-substituierte 6-Amino-1-benzyl-5-nitrosouracil wird in Methanol aufgenommen und nach Zugabe von Raneynickel unter Druck hydriert.

Der Katalysator wird abfiltriert, das Filtrat eingeeengt und der Rückstand durch Kristallisation oder Chromatographie gereinigt.

Allgemeine Vorschrift XVII: Veretherung

Veretherungen von Alkoholen erfolgten durch Deprotonierung der Hydroxyfunktion mit einer starken Base (z.B. Natriumhydrid in Tetrahydrofuran oder Dimethylformamid, Natriumhydroxid) und Umsetzung mit einem Elektrophil der Art R-X, wobei X Halogen, Tosyl, Mesyl o.ä. sein kann.

Allgemeine Vorschrift XVIII:

Beispiel 15:

45

(+) 1,3-Dipropyl-8-(3-hydroxycyclopentyl)xanthin

a) 2,0 g (6,2 mmol) racemisches 1,3-Dipropyl-8-(3-hydroxycyclopentyl)xanthin werden in 2 l absolutem Toluol suspendiert und unter starkem Rühren mit 640 mg Acetanhydrid und 2,0 g Lipase aus *Candidacylin-dracea* versetzt. Nach 6 h bei Raumtemperatur wird das Enzym abfiltriert und mit Methanol gewaschen. Die vereinigten Filtrate werden zur Trockne i. V. eingeeengt, und der Rückstand wird mit CH₂Cl₂/CH₃OH 95 : 5 an Kieselgel chromatographiert.

b) Man erhält 0,6 g acetyliertes Produkt, das in 22 ml absolutem THF gelöst und nach Zugabe von 70 mg Lithiumaluminiumhydrid 2 h bei Raumtemperatur gerührt wird. Unter Eiskühlung hydrolysiert man tropfenweise mit 5 ml H₂O, säuert an und extrahiert mit Methylenchlorid.

Die organische Phase wird getrocknet und eingeeengt, der Rückstand mit CH₂Cl₂/CH₃OH 95 : 5 an Kieselgel chromatographiert. Man erhält 490 mg Alkohol vom Drehwert $[\alpha]_{D}^{20} = + 12^{\circ}$ (c=0,4, Methanol).

c) Der optisch angereicherte Alkohol wird in 490 ml absolut m Methylenchlorid gelöst und mit 490 mg

Acetanhydrid und 1.5 g Lipase "Amano P" versetzt. Man rührt die Mischung 24 h bei Raumtemperatur, filtriert vom Enzym ab und engt das Filtrat i.V. zur Trockne ein. Chromatographie an Kieselgel mit $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 95 : 5 ergibt 480 mg Alkohol der Titelverbindung vom Drehwert $[\alpha]_D^{20} = +18.2$ (c = 0.5, CH_3OH); opt. Reinheit laut HPL > 99 %.

5

Allgemeine Vorschrift XIX:

10 Beispiel 16:

(-)-1,3-Dipropyl-8-(3-hydroxy-cyclopentyl)xanthin

15 a) 1.0 g racemisches 1,3-Dipropyl-8-(3-hydroxycyclopentyl)xanthin werden in 1 l absolutem Toluol suspendiert und mit 320 g Acetanhydrid und 1.0 g Lipase aus *Candida cylindracea* 8 h bei Raumtemperatur gerührt. Man filtriert vom Enzym ab, wäscht es mit Methanol nach und engt die Filtrate i.V. zur Trockne ein. Der Rückstand wird mit $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 95 : 5 an Kieselgel chromatographiert. Man erhält 0.45 g kristallinen Rückstand, der mit Ether verrieben und abgesaugt wird. Ergibt 350 mg Kristalle vom Drehwert $[\alpha]_D^{20} = -13.7$
 20 (c = 0.4, CH_3OH)

b) Der optisch angereicherte Alkohol wird erneut in Toluol mit 110 mg Acetanhydrid und 350 mg Lipase aus *Candida cylindracea* 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Der Ansatz wird aufgearbeitet wie oben beschreiben. Ergibt: 200 mg farblose Kristalle vom Drehwert $[\alpha]_D^{20} = -20.2$ (c = 0.5, CH_3OH), laut HPLC Enantiomerenreinheit > 99.5 %.

25

Allgemeine Vorschrift XIX:

30 Beispiel 16:

(+) und (-) 1,3-Dipropyl-8-(3-oxocyclopentyl)xanthin

35 1.0 g optisch reiner Alkohol 28 wird in 30 ml absolutem Methylenchlorid gelöst und nach Zugabe von 1.1 g Pyridiniumchlorochromat 2.5 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Mischung wurde zweimal mit H_2O gewaschen, die Wasserphasen mit Methylenchlorid extrahiert und die vereinigten organischen Phasen getrocknet und i.V. eingedampft. Die Reinigung erfolgte durch Chromatographie an Kieselgel mit $\text{CH}_2\text{Cl}_2 / \text{CH}_3\text{OH}$ 99 : 1, 98 : 2 und 97 : 3.

40 In Abhängigkeit des eingesetzten optisch reinen Alkohols werden folgende Verbindungen erhalten.

(+) Alkohol ergibt

(-) 1,3-Dipropyl-8-(3-oxocyclopentyl)xanthin

$[\alpha]_D^{20} = -8.3$ (c = 0.5 Methanol);

(-) Alkohol ergibt

45 (+) 1,3-Dipropyl-8-(3-oxocyclopentyl)xanthin


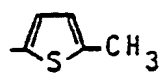
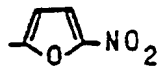
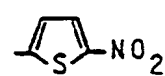

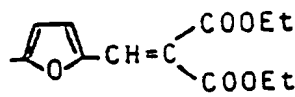
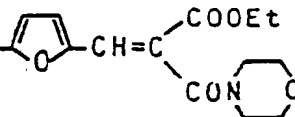
$[\alpha]_D^{20} = +8.0$ (c = 0.5 Methanol).

Die offizielle Chemical abstract-Nomenklatur dieser Verbindungen ist: 8-(3-Oxocyclopentyl)-1,3-dipropyl-7H-purin-2,6 dion.

In Analogie zu den beschriebenen Arbeitsvorschriften oder nach bekannten Analogieverfahren können
 50 die in Tabelle I aufgeführten Verbindungen hergestellt werden.

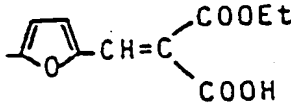

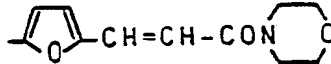
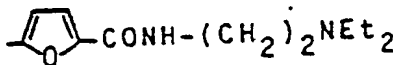
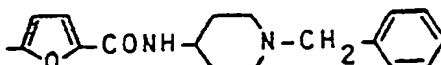
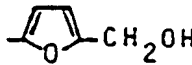
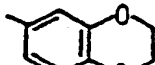
55

Tabelle I

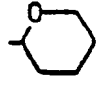

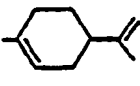
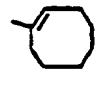

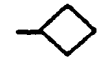
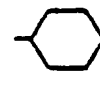
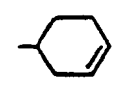
5	Nr. R ¹	R ²	R ³	Fp (°C)
10	1 n-C ₃ H ₇	n-C ₃ H ₇		272-274
15	2 "	"		276-277
20	3 "	"		258-259
25	4 "	"		283-284
30	5 "	"		262-263
35	6 "	"		220-222
40	7 "	"		252-253

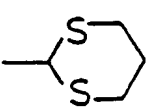
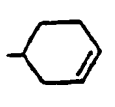
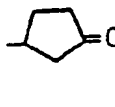
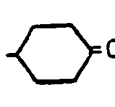
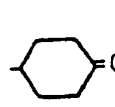
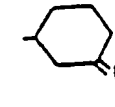
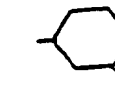
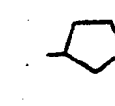
50



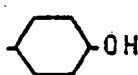
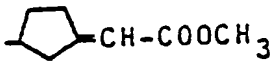



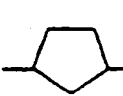
55

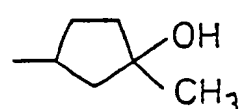
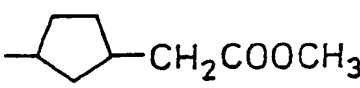


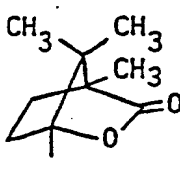


Nr.	R ¹	R ²	R ³	Fp (°C)
8	"	"		252-253
9	"	"		255
10	"	"		253-255
11	n-C ₃ H ₇	n-C ₃ H ₇		247-250
12	"	"		210-217
13	"	"		235-236
14	"	"		280-282

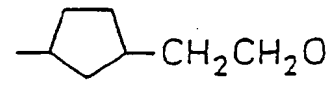
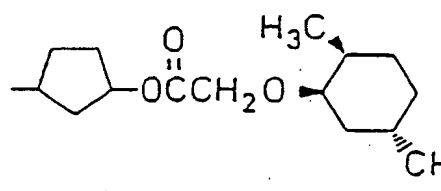
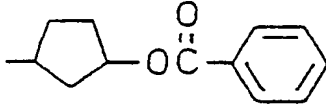
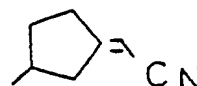
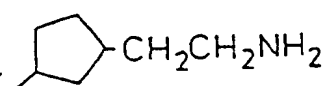
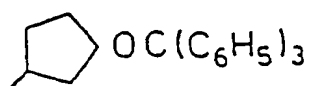
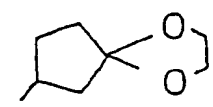
Nr. R ¹	R ²	R ³	Fp (°C)
5			
10	15 "	"	291-294
15	16 "	"	> 300
20	17 "	"	228-229
25	18 CH ₃	CH ₃	228-230
30	19 CH ₃	CH ₃	148-150
35	20 n-C ₃ H ₇	n-C ₃ H ₇	135-137
45	21 "	"	195-196
50	22 "	"	171-172
55			

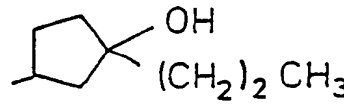
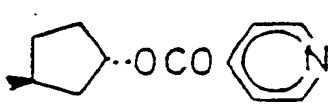
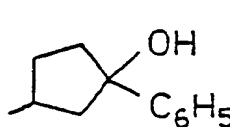
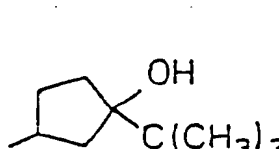
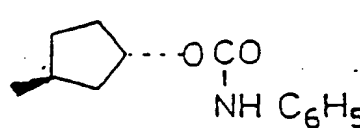
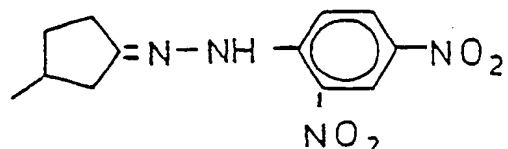
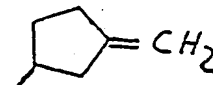
	Nr. R ¹	R ²	R ³	Fp (°C)
5				
	23 CH ₃	CH ₃		275-277
10				
	24 n-C ₃ H ₇	n-C ₃ H ₇		213-213
15				
	25 "	"		205-207
20				
	26 "	"		197-198
25				
	27 "	"		80-83
30				
	28 "	"		186-187
35				
	29 CH ₃	CH ₃		260
40				
	30 n-C ₃ H ₇	n-C ₃ H ₇		179-181
45				
50				
55				

	Nr. R ¹	R ²	R ³	Fp (°C)
5	31 "	"		197-198
10	32 CH ₃	CH ₃		273-275
15	33 n-C ₃ H ₇	n-C ₃ H ₇		165-167
20	34 "	"		138-140
25	35 CH ₃	CH ₃		292
30	36 "	"		210-220
35	37 n-C ₄ H ₉	n-C ₄ H ₉		142-150
40	38 CH ₃	CH ₃		292
45				
50				
55				

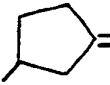
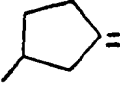


	Nr. R ¹	R ²	R ³	Fp (°C)
5				
10	39 n-C ₃ H ₇	n-C ₃ H ₇		174-176
15	40 "	"		191-193
20	41 CH ₃	CH ₃		277-280
25	42 n-C ₃ H ₇	n-C ₃ H ₇		213-216
30				
35	43 "	"	 $\text{O}=\text{C}$ Camphansäure	101-112
40	44 "	"		156-157
45	45 "	"		166-168
50	46 "	"	 $\text{O}=\text{C}$ CH ₃	144-148
55				

	Nr. R ¹	R ²	R ³	Fp (°C)
5	47 "	"		151-152
10	48 "	"		146-147
15	49 "	"		137-139
20	50 "	"		136-138
25	51 "	"		200-201
35	52 "	"		162
40	53 "	"		180

Nr.	R^1	R^2	R^3	Fp (°C)
54	"	"		164-165
55	"	"		134-135
56	"	"		148-151
57	"	"		128-147
58	"	"		199-203
59	"	"		167-168
60	"	"		155-157

Nr.	R^1	R^2	R^3	Fp (°C)
5				
10	61	"		83-85
15	62	"		202-205
20	63	"		130-133
25	64	"		124-127
30	65	"		210-213
40	66	"		256-259
50	67	"		170-173
55				

5	Nr. R ¹	R ²	R ³	Fp (°C)
10	68 "	"		185-186
15	69 "	"		181-182
20	70 "	"		196-198 173-175
25	71 "	"		162-164
35	72 "	"		153-154
40	73 "	"		155-156
45	74 "	"		234-236
50				
55				

Nr. R ¹	R ²	R ³	Fp (°C)
75	"	 (S)	172-173
76	"	 (R)	174-175
77	"	 (SS)	188-189
78	"	 (RR)	182-183

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I können allein oder in Kombination mit anderen erfindungsgemäßen Wirkstoffen, gegebenenfalls auch in Kombination mit weiteren pharmakologisch aktiven Wirkstoffen, zur Anwendung gelangen. Geeignete Anwendungsformen sind beispielsweise Tabletten, Kapseln, Zäpfchen, Lösungen, Säfte, Emulsionen oder dispersible Pulver. Entsprechende Tabletten können beispielsweise durch Mischen des oder der Wirkstoffe mit bekannten Hilfsstoffen, beispielsweise inerten Verdünnungsmitteln, wie Calciumcarbonat, Calciumphosphat oder Milchsücker, Sprengmitteln, wie Maisstärke oder Alginsäure, Bindemitteln, wie Stärke oder Gelatine, Schmiermitteln, wie Magnesiumstearat oder Talk, und/oder Mitteln zur Erzielung des Depoteffektes, wie Carboxymethylcellulose, Celluloseacetatphthalat, oder Polyvinylacetat erhalten werden. Die Tabletten können auch aus mehreren Schichten bestehen.

Entsprechend können Dragees durch Überziehen von analog den Tabletten hergestellten Kernen mit üblicherweise in Drageeüberzügen verwendeten Mitteln, beispielsweise Kollidon oder Schellack, Gummi arabicum, Talk Titandioxid oder Zucker, hergestellt werden. Zur Erzielung eines Depoteffektes oder zur Vermeidung von Inkompatibilitäten kann der Kern auch aus mehreren Schichten bestehen. Desgleichen kann auch die Drageehülle zur Erzielung eines Depoteffektes aus mehreren Schichten bestehen wobei die oben bei den Tabletten erwähnten Hilfsstoffe verwendet werden können.

Säfte der erfindungsgemäßen Wirkstoffe beziehungsweise Wirkstoffkombinationen können zusätzlich noch ein Süßungsmittel, wie Saccharin, Cyclamat, Glycerin oder Zucker sowie ein geschmacksverbesserndes Mittel, z.B. Aromastoffe, wie Vanillin oder Orangenextrakt, enthalten.

Sie können außerdem Suspensionshilfsstoffe oder Dichtungsmittel, wie Natriumcarboxymethylcellulose, Netzmittel, beispielsweise Kondensationsprodukte von Fettalkoholen mit Ethylenoxid, oder Schutzstoffe, wie p-Hydroxybenzoate, enthalten.

Injektionslösungen werden in üblicher Weise, z.B. unter Zusatz von Konservierungsmitteln, wie p-Hydroxybenzoaten, oder Stabilisatoren, wie Alkalisalzen der Ethylendiamintetraessigsäure hergestellt und in Injektionsflaschen oder Ampullen abgefüllt.

Die eine oder mehrere Wirkstoffe beziehungsweise Wirkstoffkombinationen enthaltenden Kapseln können

beispielsweise hergestellt werden, indem man die Wirkstoffe mit inerten Trägern, wie Milchzucker oder Sorbit, mischt und in Gelatinekapseln einkapselt.

Geignete Zäpfchen lassen sich beispielsweise durch Vermischen mit dafür vorgesehenen Trägermitteln, wie Neutralfetten oder Polyäthylenglykol beziehungsweise dessen Derivaten, herstellen.

Die nachfolgenden Beispiele illustrieren die vorliegende Erfindung ohne sie jedoch in ihrem Umfang zu beschränken:

Pharmazeutische Formulierungsbeispiele	
A) Tabletten	pro Tablette
Wirkstoff	100 mg
Milchzucker	140 mg
Maisstärke	240 mg
Polyvinylpyrrolidon	15 mg
Magnesiumstearat	5 mg
	<u>500 mg</u>

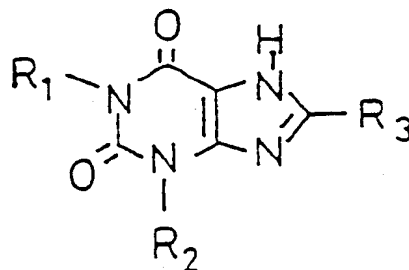
Der feingemahlene Wirkstoff, Milchzucker und ein Teil der Maisstärke werden miteinander vermischt. Die Mischung wird gesiebt, worauf man sie mit einer Lösung von Polyvinylpyrrolidon in Wasser befeuchtet, knetet, feuchtgranuliert und trocknet. Das Granulat, der Rest der Maisstärke und das Magnesiumstearat werden gesiebt und miteinander vermischt. Das Gemisch wird zu Tabletten geeigneter Form und Größe verpreßt.

B) Tabletten	pro Tablette
Wirkstoff	80 mg
Maisstärke	190 mg
Milchzucker	55 mg
Mikrokristalline Cellulose	35 mg
Polyvinylpyrrolidon	15 mg
Natrium-carboxymethylstärke	23 mg
Magnesiumstearat	2 mg
	<u>400 mg</u>

Der feingemahlene Wirkstoff, ein Teil der Maisstärke, Milchzucker, mikrokristalline Cellulose und Polyvinylpyrrolidon werden miteinander vermischt, die Mischung gesiebt und mit dem Rest der Maisstärke und Wasser zu einem Granulat verarbeitet, welches getrocknet und gesiebt wird. Dazu gibt man die Natrium-carboxy-methylstärke und das Magnesiumstearat, vermischt und verpreßt das Gemisch zu Tabletten geeigneter Größe.

Ansprüche

1) Neue Xanthine der allgemeinen Formel I



worin

R₁ eine Alkylgruppe mit 1 bis 6 - bevorzugt 1 bis 4 - Kohlenstoffatomen, eine Alkenylgruppe mit 3 oder 4 Kohlenstoffatomen; eine Alkynylgruppe mit 3 oder 4 Kohlenstoffatomen;

15 R₂ eine Alkenylgruppe mit 3 oder 4 Kohlenstoffatomen, eine Alkylgruppe mit 1 bis 6 - bevorzugt 1 bis 4 - Kohlenstoffatomen, eine gegebenenfalls substituierte Benzylgruppe, eine Alkynylgruppe mit 3 oder 4 Kohlenstoffatomen;

R₃ einen C-verknüpften gesättigten oder ungesättigten fünf-, sechs- oder siebengliedrigen heterocyclischen Ring, der ein oder mehrere Heteroatome ausgewählt aus der Gruppe Sauerstoff oder Schwefel
20 enthält und gegebenenfalls einen der folgenden Reste tragen kann,

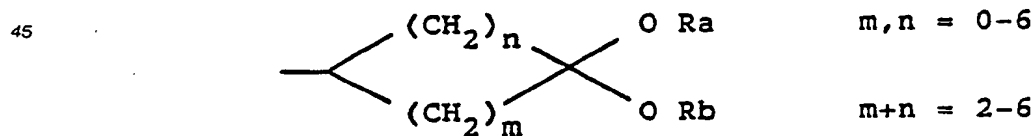
C₁ bis C₆ - bevorzugt C₁ bis C₄ - Alkyl, = O, -CHO, -CH₂OR₄, -CH₂OR₇, COOR₄, CONR₅R₆, wobei ein Furan- oder Thiophenrest auch einen der Reste -CH=CH-CONR₅R₆, -CH=C(COOR₄)₂ (R₄ gleich oder verschieden), -CH=C(COOR₄)(CONR₅R₆), -CH=C(COOR₄)(CH₂OR₄)(R₄ gleich oder verschieden),
25 -CH=C(COOR₄)(CH₂OR₇), -CH=C(CH₂OR₄)₂, -CH=C(CH₂OR₇)₂, -CH=C(CONR₅R₆)CH₂OR₄, -CH=C(CONR₅R₆)CH₂OR₇ oder Nitro und der Tetrahydrofuranrest auch einen Rest -(CH₂)₂-CONR₅R₆ tragen kann;

R₃* ein C₄ bis C₈ Cycloalkan, das durch C₂ bis C₄ Alkenyl substituiert sein kann,

R₃ ein C₄ bis C₈ - bevorzugt C₅ und C₆ - Cycloalkanon oder ein C₄ bis C₈ - bevorzugt C₅ und C₆ - Cycloalkanol, die in α-Position durch C₂ bis C₆ - bevorzugt C₂ bis C₄ - Alkenyl, C₂ bis C₆ - bevorzugt C₂ bis
30 C₄ - Alkynyl, gegebenenfalls substituiertes Benzyl, CH₂OR₄, CH₂COOR₇, (CH₂)₂CN substituiert sein können,

R₃ ein C₃ bis C₈ bevorzugt - C₅ oder C₆ - Cycloalkan, das gegebenenfalls durch C₁ bis C₆ - bevorzugt C₁ bis C₄ - Alkyl, =CH₂, = N-NH-Aryl, bevorzugt = N-NH-Phenyl, wobei der Aryl bzw. Phenylrest substituiert sein kann, = N-NH-C₁ bis C₆ - Alkyl, =NOH, -OCONH-Aryl, bevorzugt -OCONH-Phenyl, wobei
35 der Aryl bzw. Phenylest substituiert sein kann, OCONH-C₁ - C₆-Alkyl, -OR₄, -OR₇, -(CH₂)₁-COOR₄, -(CH₂)₁-NR₄R₄ (R₄ gleich oder verschieden), -(CH₂)₁-CONR₅R₆, -(CH₂)₁-OR₄, -(CH₂)₁-OR₇, wobei 1 eine der Zahlen 0, 1, 2, 3 oder 4 bedeutet, oder einen Rest =CAH - wobei A die Bedeutung von COOR₄, CN, CONR₅R₆, CH=CH-COOR₄, CH=CH-CONR₅R₆, CH₂OR₄ oder CH₂OR₇ aufweisen kann - substituiert ist, oder das Cycloalkan durch C₁ bis C₆, bevorzugt C₁ bis C₄ Alkyl, Vinyl, Allyl, gegebenenfalls substituiertes
40 Phenyl, gegebenenfalls substituiertes C₁ - C₄-Alkylphenyl, substituiert ist und als zweiten Substituenten eine Hydroxylgruppe in geminaler Position zum ersten Substituenten trägt;

R₃ bildet zusammen mit dem Cycloalkan ein Ketal der allgemeinen Formel



50

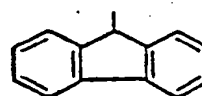
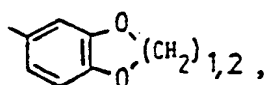
worin

Ra C₁-C₄ Alkyl und

Rb C₁-C₄ Alkyl bedeuten oder Ra und Rb bilden zusammen einen C₂-oder C₃-Alkylrest, der gegebenenfalls ein- oder zweifach durch C₁ bis C₅-Alkyl, C₁ bis C₅-Alkyloxycarbonyl, Hydroxy-C₁ bis C₅-
55 Alkyl, bevorzugt

Hydroxymethyl substituiert sein kann;

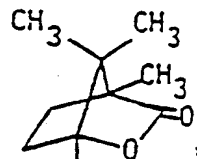
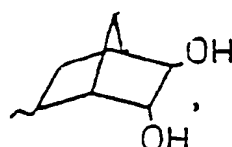
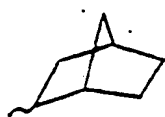
R₃ einen gegebenenfalls substituierten Rest der Formel



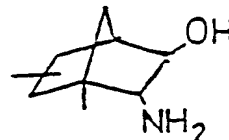
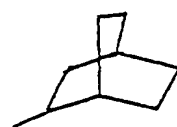
5

R_3 einen Rest der Formel

10



15



20

25 und

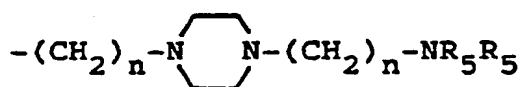
R_4 Wasserstoff, eine Alkylgruppe mit 1 bis 13 - bevorzugt 1 bis 6 und 11 bis 13 -Kohlenstoffatomen, eine gegebenenfalls substituierte Cycloalkylgruppe mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, eine gegebenenfalls substituierte Benzylgruppe, eine Alkenylgruppe mit 3 bis 13 - bevorzugt 3 bis 6 - Kohlenstoffatomen, ein Propargylrest, einen Tritylrest,

R_5 Wasserstoff, eine Alkylgruppe mit 1 bis 6 - bevorzugt 1 bis 4 - Kohlenstoffatomen, eine gegebenenfalls substituierte Cycloalkylgruppe mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen;

R_6 Wasserstoff, eine Alkylgruppe mit 1 bis 6 - bevorzugt 1 bis 4 - Kohlenstoffatomen, eine gegebenenfalls substituierte Benzylgruppe, einen Rest der allgemeinen Formeln

$-(CH_2)_n-NR_5R_5$, $-((CH_2)_n-O-(CH_2)_m-O)_k-(CH_2)_n-NR_5R_5$ (R_5 gleich oder verschieden) mit $n = 2, 3, 4, 5, 6, 7$ oder 8, $m = 2, 3, 4, 5$ oder 6 und $k = 0$ oder 1,

35



40

(R_5 gleich oder verschieden), wobei der Piperazinring durch C_1 - C_4 Alkyl - bevorzugt Methyl - substituiert sein kann, einen C-verknüpften Piperidinyrest, der gegebenenfalls durch C_1 bis C_4 Alkyl oder einen N-verknüpften Benzylrest substituiert ist oder R_5 und R_6 bilden zusammen mit dem Stickstoffatomen einen gegebenenfalls durch C_1 - C_4 Alkyl substituierten fünf- oder sechs- oder siebengliedrigen Ring, der ein weiteres Heteroatom aus der Gruppe Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff enthalten kann, wobei das Stickstoffatom durch den Rest R_4 substituiert sein kann;

45

R_7 ein über die Carbonylfunktion verknüpfter Aminosäurerest einer natürlich vorkommende Aminosäure, $CO-C_1$ - C_{13} -Alkyl, bevorzugt $CO-C_2$ - C_4 -Alkyl, Menthoxycetyl, über eine Carbonylgruppe verknüpfter Camphansäurerest, Abietinoyl, 4-Aminobutyryl, gegebenenfalls substituiertes Benzoyl, bevorzugt Trimethoxybenzoyl, einen Rest der allgemeinen Formel $CO - B$, wobei B ein gegebenenfalls substituierter, C-verknüpfter, 5, 6 oder 7-gliedriger Heterocyclus ist, bedeuten können sowie gegebenenfalls deren Racemate, deren optisch aktive Verbindungen wie auch deren pharmakologisch unbedenkliche Säureadditionssalze.

50

2) Xanthine der allgemeinen Formel I, worin

55

R_1 eine unverzweigte Alkylgruppe mit 3 bis 4 Kohlenstoffatomen, eine Allylgruppe, eine Propargylgruppe;

R_2 eine Allylgruppe, eine Alkylgruppe mit 3 bis 4 Kohlenstoffatomen, eine Propargylgruppe;

R_3 einen Rest, ausgewählt aus der Gruppe Furan, Tetrahydrofuran, Tetrahydrofuranon, Thiophen,

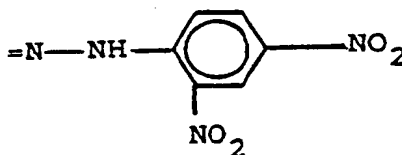
Dithiol, Dithian oder Tetrahydropyran der einen der folgenden Substituenten tragen kann Methyl, Ethyl, Propyl, Butyl, CHO, CH₂OR₄, CH₂OR₇, COOR₄, CONR₅R₆,

R₃ ein durch -CH=CH-CONR₅R₆, -CH=C(COOR₄)₂ (R₄ gleich oder verschieden), -CH=C(COOR₄)(CONR₅R₆), -CH=C(COOR₄)(CH₂OR₄) (R₄ gleich oder verschieden), -CH=C(COOR₄)(CH₂OR₇), (CH₂)-
 5 n-CONR₅R₆, -CH=C(CH₂OR₄)₂, -CH=C(CH₂OR₇)₂, -CH=C(CONR₅R₆)CH₂OR₄ oder -CH=C(CONR₅R₆)CH₂OR₇ substituiertes Furan;

R₃ ein Cyclopentan oder Cyclohexan, gegebenenfalls substituiert durch Methyl, Ethyl, Propyl, iso-Propyl, t-Butyl, Allyl, Vinyl, Phenyl oder Benzyl, wobei als geminaler Substituent eine Hydroxygruppe vorhanden sein kann;

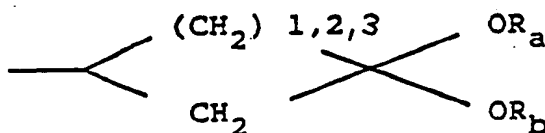
10 R₃ ein Cyclopentan oder Cyclohexan, substituiert durch Hydroxy, Methoxy, Ethoxy, Propyloxy, Trimethoxycarbonyl, iso-Propyloxy, gegebenenfalls substituiertes Benzyl, Allyloxy, Propargyloxy, -CH₂-CO-OCH₃,

= $\begin{array}{c} \text{H} \\ | \\ \text{C} \end{array}$ -CO-OCH₃, -CH₂-CH₂-OH, -CH₂-COOCH₃, =CH-COOCH₃, CH₂-CH₂-OH, =C-CN, -(CH₂)₂NH₂ = CH₂,



=NOH, -CH₂OH, OR₄ mit R₄ = Methyl oder Trityl, OR₇ worin R₇ COCH₃, COC₂H₅, COC₃H₇, CO t-Butyl, -CO-Phenyl oder COCH₂-Phenyl, gegebenenfalls substituiert, CO-Pyridyl, -CO-(N-Methyl-4H-pyridyl), -CO-
 25 (Methylpyridyl), -COCH₂-CH=CH₂, -CO CH₂-C≡CH;

R₃ einen Rest

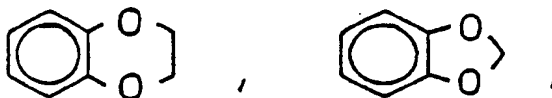


35 mit R_a, R_b = CH₃, C₂H₅ oder R_a und R_b zusammen -CH₂-CH₂-,

R₃ ein Cyclopentanon oder Cyclohexanon,

R₃ ein Cycloalkan oder Cycloalken mit 4 - 8 Kohlenstoffatomen, welches gegebenenfalls durch eine geradkettige oder verzweigte Alkenylgruppe mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann, ein Cyclopentanon oder Cyclopentanol oder Cyclohexanon oder Cyclohexanol, die in α-Position zur Keto- oder
 40 Hydroxygruppe durch C₂ bis C₄ Alkenyl, C₃ oder C₄ Alkyl, Benzyl, -CH₂CH₂CN, (CH₂)₃NR₅R₅ R₅ gleich oder verschieden), CH₂COOR₄, CH₂OR₄ substituiert sein können, wobei R₄ Wasserstoff, Methyl, Ethyl oder Propyl bedeuten können;

R₃ Norbonan oder Norbonen - gegebenenfalls substituiert,



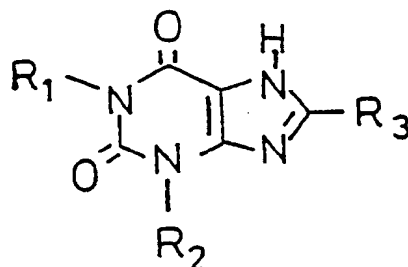
50 R₄ Wasserstoff, eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, eine Cyclopropylgruppe, eine Cyclopentylgruppe, Benzyl eine Allylgruppe, eine Propargylgruppe, eine Triphenylmethylgruppe;

R₅ Wasserstoff, eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen; eine Cyclopropylgruppe, eine Benzylgruppe;

55 R₆ Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Propyl, -(CH₂)_n-NH₂ (n=2-8), -(CH₂)_nNEt₂ (n=2,3) oder -(CH₂)₃-O-(CH₂)-
 4-O-(CH₂)₃-NH₂, N-Benzyl-piperidin-4-yl-, oder R₅ und R₆ zusammen mit dem Stickstoffatom einen Piperidin-, Piperazin-, Morpholinrest, der gegebenenfalls durch C₁-C₄ Alkylrest - bevorzugt Methyl substituiert sein kann;

R₇ Prolinoyl, CO-(CH₂)₀₋₃-CH₃, (-) - Menthoxyacetyl, ein über eine Carbonylgruppe verknüpfter Camphansäurerest, Abietinoyl, Benzoyl, 4-Aminobutyryl, 3,4,5-Trihydroxybenzoyl, 3,4,5-Trimethoxybenzoyl, ein Nicotinsäure-, Isonicotinsäure- oder Picolinsäurerest, N-Methylnicotinsäurerest, N-Methyl-4H-Nicotinsäurerest bedeuten können, sowie gegebenenfalls deren Säureadditionssalze.

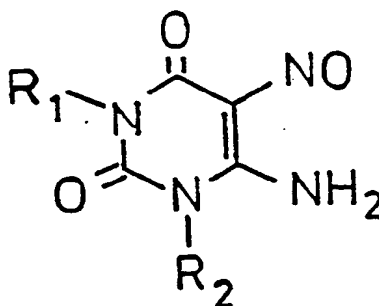
3) Verfahren zur Herstellung von Xanthenen der allgemeinen Formel



I

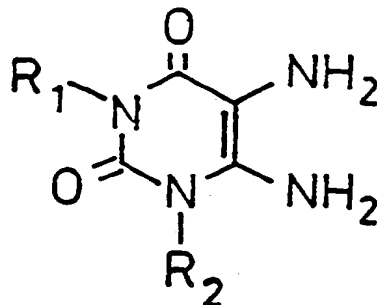
worin R₁, R₂ und R₃ wie in Anspruch 1 oder 2 definiert sind, dadurch gekennzeichnet, daß man

a) eine Verbindung der allgemeinen Formel



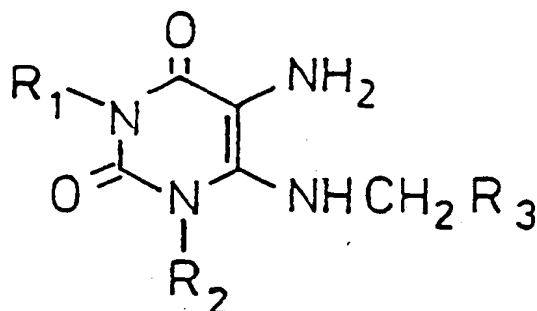
worin R₁ und R₂ wie zuvor definiert sind, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel R₃ CHO - worin R₃ wie zuvor definiert ist, wobei funktionelle Gruppen in R₃ gegebenenfalls geschützt werden müssen - umsetzt und anschließend mit N,N-Dimethylhydrazin cyclisiert; oder

b) eine Verbindung der allgemeinen Formel



mit einer Verbindung der allgemeinen Formel R₃CHO, R₃COOH oder deren reaktives Derivat -wobei funktionelle Gruppen in R₃ gegebenenfalls geschützt werden müssen - umsetzt und anschließend zu dem Xanthin der allgemeinen Formel I cyclisiert; oder

c) eine Verbindung der allgemeinen Formel

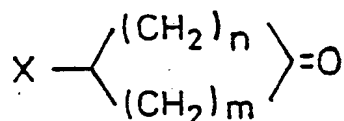


5

10

- 15 worin R_1 , R_2 und R_3 wie zuvor definiert sind, zu einer Verbindung der allgemeinen Formel I cyclisiert,
 und anschließend eine nach a, b oder c hergestellte Verbindung gegebenenfalls nach an sich bekannten
 Verfahren wie folgt weiterbehandelt:
 d) eine Verbindung der allgemeinen Formel I

20



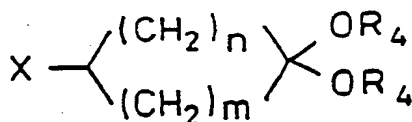
$$m, n = 0 - 6$$

$$m + n = 2 - 6$$

25

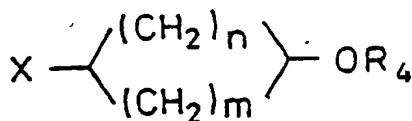
worin X den Xanthinrest bedeutet,
 1) in eine Verbindung der Formel

30



bzw.

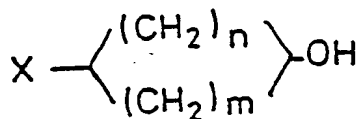
35



40

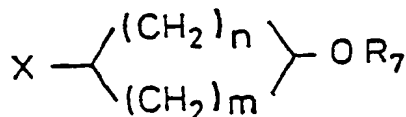
oder
 2) in eine Verbindung

45



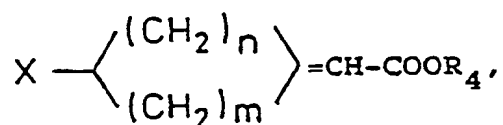
bzw.

50

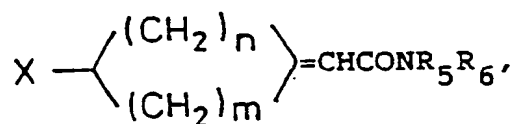


55

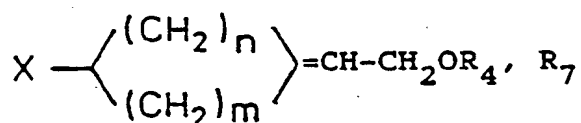
oder
 3) in eine Verbindung



5

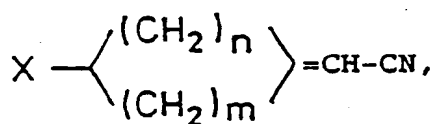


10

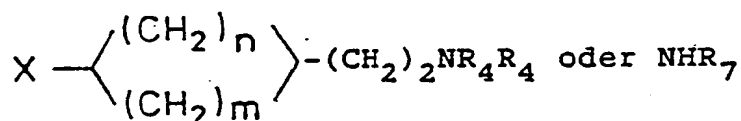


15

20 oder
4) in eine Verbindung

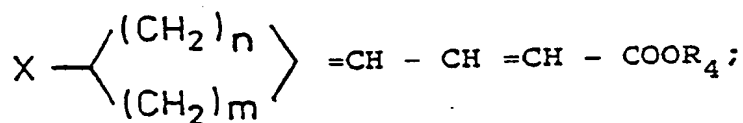


25

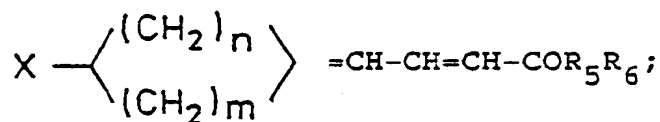


30

35 oder
5) in eine Verbindung

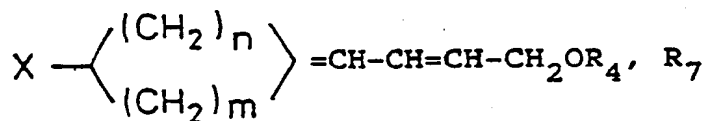


40



45

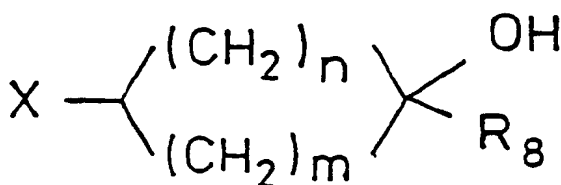
die gegebenenfalls hydriert werden können,
50 oder
6) in eine Verbindung



55

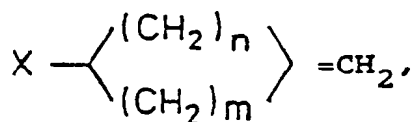
oder

7) durch Grignard Reaktion oder durch Umsetzung mit Li-organischen Reagenzien in eine Verbindung der allgemeinen Formel



oder

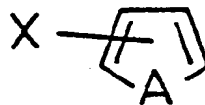
8) durch Umsetzung mit dem Nozaki-Lombardo Reagenz in eine Verbindung



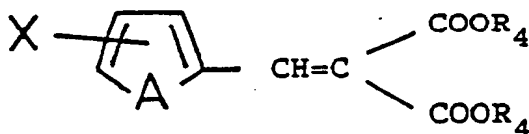
die zum Methylderivat reduziert oder mit $\text{BH}_3 \cdot \text{CH}_3\text{SCH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}_2 / \text{OH}^-$ in die entsprechende Hydroxymethylverbindung überführt;

oder

e) eine Verbindung der allgemeinen Formel

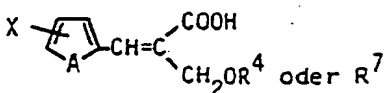
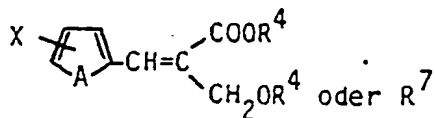
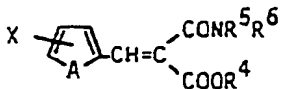
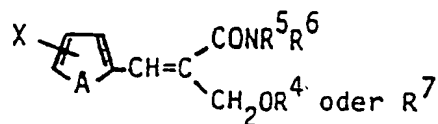
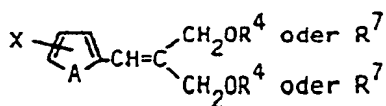


worin X den Xanthinrest und A Sauerstoff oder Schwefel bedeuten, formyliert und gegebenenfalls anschließend mit Malonsäureestern zu Verbindungen der Struktur



umsetzt,

diese können dann nach an sich bekannten Analogieverfahren zu Verbindungen der Struktur



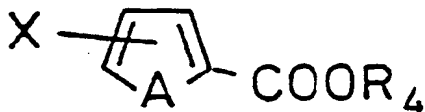
überführt werden;

oder

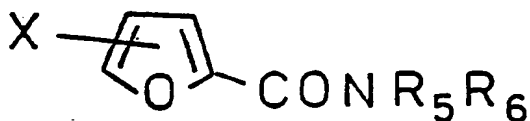
f) einen Aldehyd der Formel



in die Säure, bzw. den Ester der Formel



umwandelt, oder im Fall von A = O in das Amid der Formel



überführt,

oder

g) man 8-Norbornenylderivate der allgemeinen Formel I durch Umsetzung mit KMnO_4 zum cis-Diol umwandelt oder mit m-Chlorperbenzoesäure in das Epoxid überführt, das sich zum trans-Diol öffnen, mit Natriumazid zum Azidoalkohol umsetzen oder mit Lithiumtetrahydridoalanat zum entsprechenden Alkohol reduzieren läßt;

wobei bei den oben angegebenen Umsetzungen die Reste R_4 , R_5 , R_6 und R_7 wie in Anspruch 1 oder 2 definiert sind;

h) geeignete Verbindungen der allgemeinen Formel I können nach an sich bekannten Verfahren in ihre Säureadditionssalze überführt werden.

4) Verwendung einer Verbindung der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1 oder 2, als Arzneimittel.

5) Verwendung einer Verbindung der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1 oder 2 als Arzneimittel mit adenosinantagonistischer Wirkung.

6) Pharmazeutische Zubereitungen, enthaltend als Wirkstoff eine oder mehrere Verbindungen der allgemeinen Formel I oder deren physiologisch verträgliche Säureadditionssalze in Kombination mit übli-

chen Hilfs- und/oder Trägerstoffen.

7) Verfahren zur Herstellung von pharmazeutischen Präparaten gemäß Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß man Verbindungen der allgemeinen Formel I mit üblichen galenischen Hilfs- und/oder Trägerstoffen zu üblichen pharmazeutischen Anwendungsformen verarbeitet.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

19



Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets



11 Veröffentlichungsnummer: **0 374 808 A3**

12

EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

21 Anmeldenummer: 89123412.2

51 Int. Cl.⁵: **C07D 473/06, C07D 473/08,
A61K 31/52, A61K 31/505,
//C07D239/46**

22 Anmeldetag: 18.12.89

30 Priorität: 22.12.88 DE 3843117

43 Veröffentlichungstag der Anmeldung:
27.06.90 Patentblatt 90/26

84 Benannte Vertragsstaaten:
AT BE CH DE ES FR GB GR IT LI LU NL SE

88 Veröffentlichungstag des später veröffentlichten
Recherchenberichts: 15.05.91 Patentblatt 91/20

71 Anmelder: **BOEHRINGER INGELHEIM KG**

W-6507 Ingelheim am Rhein(DE)
84 **BE CH DE ES FR GR IT LI LU NL SE AT**

Anmelder: **BOEHRINGER INGELHEIM
INTERNATIONAL G.M.B.H.**

W-6507 Ingelheim am Rhein(DE)
84 **GB**

72 Erfinder: Kufner-Mühl, Ulrike, Dr.
Am Rübenacker 5
W-6500 Mainz(DE)
Erfinder: Weber, Karl-Heinz, Dr.
Kaiser-Karl-Strasse 11
W-6535 Gau-Algesheim(DE)
Erfinder: Walther, Gerhard, Dr.
Pfarrer-Heberer-Strasse 37
W-6530 Bingen(DE)
Erfinder: Stransky, Werner, Dr.
Im Hippel 24
W-6535 Gau-Algesheim(DE)
Erfinder: Ensinger, Helmut, Dr.
Magdeburger Strasse 54
W-6507 Ingelheim am Rhein(DE)
Erfinder: Schingnitz, Günter, Dr.
Unter den Gärten 10
W-6550 Bad Kreuznach(DE)
Erfinder: Kuhn, Franz Josef, Dr.
Beethovenstrasse 11
W-6535 Gau-Algesheim(DE)
Erfinder: Lehr, Erich, Dr.
In der Toffel 5
W-6531 Waldalgesheim(DE)

EP 0 374 808 A3

54 **Neue Xanthinderivate mit Adenosin-antagonistischer Wirkung.**

57 Die Erfindung betrifft neue Xanthinderivate der
allgemeinen Formel I, Verfahren zu ihrer Herstellung
sowie ihre Verwendung als Arzneimittel.



Europäisches
Patentamt

EUROPÄISCHER RECHERCHENBERICHT

Nummer der Anmeldung

EP 89 12 3412

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	Betrifft Anspruch	KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int. Cl.5)
X	CHEMICAL ABSTRACTS, Band 109, Nr. 25, 19. Dezember 1988, Seiten 19-20, Zusammenfassung Nr. 221931a, Columbus, Ohio, US; K.A. JACOBSON et al.: "8-Substituted xanthines as antagonists at A1-and A2-adenosine receptors", & BIOCHEM. PHARMACOL. 1988, 37(19), 3653-61 - - -	1-7	C 07 C 473/06 C 07 D 473/08
X	US-A-4 755 517 (R.F. BRUNS et al.) * Insgesamt * - - -	1-7	
X	CHEMICAL ABSTRACTS, Band 109, Nr. 15, 10. Oktober 1988, Seite 106, Zusammenfassung Nr. 122899q, Columbus, Ohio, US; A. PATEL et al.: "125I-BW-A844U, an antagonist radioligand with high affinity and selectivity for adenosine A1 receptors, and 125I-azido-BW-A844U, a photoaffinity label", & MOL. PHARMACOL. 1988, 33(6), 585-91 - - -	1-7	
X	CHEMICAL ABSTRACTS, Band 108, Nr. 11, 14. März 1988, Seite 658, Zusammenfassung Nr. 94512s, Columbus, Ohio, US; M.T. SHAMIM et al.: "8-Aryl- and 8-cycloalkyl-1,3-dipropylxanthines: further potent and selective antagonists for A1-adenosine receptors", & J. MED. CHEM. 1988, 31(3), 613-17 - - -	1-7	
X	CHEMICAL ABSTRACTS, Band 107, Nr. 1, 6. Juli 1987, Seite 18, Zusammenfassung Nr. 259u, Columbus, Ohio, US; E.A. MARTINSON et al.: "Potent adenosine receptor antagonists that are selective for the A1 receptor subtype", & MOL. PHARMACOL. 1987, 31(3), 247-52 - - -	1-7	
X	CHEMICAL ABSTRACTS, Band 106, Nr. 19, 11. Mai 1987, Seite 53, Zusammenfassung Nr. 149315w, Columbus, Ohio, US; R.F. BRUNS et al.: "Binding of the A1-selective adenosine antagonist 8-cyclopentyl-1,3-dipropylxanthine to rat brain membranes", & NAUNYN-SCHMIDEBERG'S ARCH. PHARMACOL. 1987, 335(1), 59-63 - - - -/-	1-7	
Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt			
Recherchenort		Abschlußdatum der Recherche	Prüfer
Den Haag		06 März 91	LUYTEN H.
KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTE X: von besonderer Bedeutung allein betrachtet Y: von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie A: technologischer Hintergrund O: nichtschriftliche Offenbarung P: Zwischenliteratur T: der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze			
E: älteres Patentdokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist D: in der Anmeldung angeführtes Dokument L: aus anderen Gründen angeführtes Dokument -&- Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument			



Europäisches
Patentamt

EUROPÄISCHER RECHERCHENBERICHT

Nummer der Anmeldung

EP 89 12 3412

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	Betrifft Anspruch	KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int. Cl.5)
X	CHEMICAL ABSTRACTS, Band 88, Nr. 21, 22. Mai 1978, Seite 605, Zusammenfassung Nr. 152567v, Columbus, Ohio, US; A. ERNDT et al.: "Photochemistry of the purine system. Part II. Peroxide-initiated photoreactions of theophylline with ethers", & ROCZ. CHEM. 1977, 51(12), 2421-5 - - -	1	
X	GB-A-1 201 997 (YISSUM RESEARCH DEV. CO.) * Page ?; page 19, Ansprüche *	1	
X	US-A-3 624 215 (HERMAN HAL STEIN et al.) * Insgesamt *	1	
X	US-A-3 624 216 (HERMAN HAL STEIN et al.) * Insgesamt *	1	
Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt			RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (Int. Cl.5)
Recherchenort Den Haag		Abschlußdatum der Recherche 06 März 91	Prüfer LUYTEN H.
<p>KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTE</p> <p>X: von besonderer Bedeutung allein betrachtet Y: von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie A: technologischer Hintergrund O: nichtschriftliche Offenbarung P: Zwischenliteratur T: der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze</p> <p>E: älteres Patentedokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist D: in der Anmeldung angeführtes Dokument L: aus anderen Gründen angeführtes Dokument</p> <p>&: Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument</p>			

